



<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

# Методы исследования обоняния: историческая справка и современные тенденции

Ю.С. Алексанян<sup>1</sup>, А.А. Кривопапов<sup>1</sup>, Э.А. Мкртчян<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Юрий Сейранович Алексанян, y\_aleksanyan@mail.ru

Для цитирования: Алексанян Ю.С., Кривопапов А.А., Мкртчян Э.А. Методы исследования обоняния: историческая справка и современные тенденции. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (49): 22–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-49-22-26

Обоняние – эволюционно древнейшая система сенсорной рецепции человеческого организма. В животном мире оно играет важнейшую роль, позволяя особи улавливать присутствие в окружающей среде вредных либо полезных пахучих веществ (одорантов), тем самым участвуя в формировании пищевого, защитного и полового поведения. У человека, в отличие от животных, нарушение либо потеря обоняния не приводит к фатальным последствиям. При жизни в условиях современного социума зрение и слух обеспечивают преобладающий объем взаимодействия человека с окружающим миром. Однако эволюционно сформированные прямые связи обонятельного анализатора с различными структурами центральной нервной системы обуславливают осязаемое снижение качества жизни человека, страдающего нарушениями функции обоняния. На протяжении всей истории человечества ученые задавались вопросом о природе запахов и обоняния, но осязаемые успехи в исследовании этого вопроса наметились только к середине XX в., когда были сформулированы основные тезисы, актуальные и сегодня. Начавшаяся в 2019 г. пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, одним из симптомов которой является нарушение обоняния, заставила взглянуть весь научный и медицинский мир по-новому на эту проблему. Между тем механизмы патогенеза, лечения и реабилитации пациентов, особенно с длительным нарушением функции обоняния, так до конца и не изучены. Для качественного лечения и реабилитации больных необходимы достоверные и объективные данные механизмов поражения обонятельного тракта на всем его протяжении – от периферической части до центральных представительств. В наши дни современные достижения медицинской науки позволяют максимально объективизировать результаты исследований обонятельной функции и дают возможность исключить негативное влияние субъективности восприятия обонятельных раздражителей на достоверность исследований.

**Ключевые слова:** обоняние, ольфактометрия, история исследования, строение обонятельного анализатора, современные методы диагностики нарушений

## Введение

Обонятельный анализатор – одна из древнейших сенсорных систем человеческого организма, обеспечивающих его взаимодействие с окружающим миром. Прослеживается неоспоримое сходство в строении органа обоняния от насекомых до млекопитающих. По степени развития органов обоняния и способности воспринимать запахи животные подразделяются на три категории: макросматики – обоняние – основной источник информации (пресмыкающиеся, большие млекопитающие), микросматики – свойственна сравнительно низкая обонятельная чувствительность (птицы, человек), аносматики – отсутствие обоняния (дельфин) [1].

У млекопитающих обоняние сохраняет важную роль в жизнедеятельности, у человека обонятельный анализатор отходит на второй план, уступив место зрительной и слуховой сенсорным системам. Несмотря на это, обширные связи обонятельных центров с различными структурами центральной нервной системы у человека обеспечивают важную роль обоняния в формировании ответной реакции организма на внешние стимулы: через таламус и медиальный пучок переднего мозга осуществляется связь с вегетативными центрами (вегетативные ядра языкоглоточного и блуждающего нервов, ядра ретикулярной формации ствола мозга), стимулируя слюноотделение.



За счет связей с лимбической системой, в зависимости от воспринимаемого запаха, меняется настроение человека. Связь вомероназального органа через миндалину с гипоталамическими структурами обеспечивает формирование полового поведения в ответ на присутствие в окружающей среде различных феромонов (два типа мужских феромонов – 5-альфа-андрост-16-ен-3-он (MP1, андростенон) и 4,16-андростадие-3-он (MP2, андростадие-3-он) и один тип женских феромонов – 1,3,5 (10), 16-эстратетраэль-3-ол (FP, эстратетра-енол)).

Был проведен ряд исследований взаимосвязи между ольфакторными и визуальными (цвет, абстрактные символы, угловатость форм), вкусовыми (кислый, сладкий вкус), аудиальными (питч, тембр, приятность, тональность, яркость) и тактильными (мягкость) ощущениями. Затрагивая все системы восприятия, обоняние может претендовать на роль одного из «провокаторов» такого явления, как синестезия [2].

У человека обоняние приобрело и специфическое профессиональное значение. У некоторых людей работа связана напрямую с обонянием. Речь идет о дегустаторе, химике, товаровед, сомелье, поваре, титестере (специалист по чаю), ольфактронике (научный работник, изучающий запахи), парфюмере, кондитере. Несмотря на некоторую второстепенную роль системы в жизнедеятельности человеческого индивида, у многих людей нарушение обоняния приводит к снижению социальной адаптации, психологическим последствиям, нарушениям в профессиональной деятельности. Различные виды обонятельной дисфункции служат маркерами (входят в структуру) различных ЛОР-заболеваний (острый, хронический и атрофический риниты, полипозный риносинусит, доброкачественные новообразования внутриносовых структур (инвертированная папиллома, мукоцеле и др.), эстезионеробластома, переломы решетчатой кости, ларингэктомия с канюленосительством), инфекционных (вирусы гриппа, коронавирус и др.) и неврологических (травмы головы, деменция, нейродегенеративные заболевания, инсульт, эпилепсия, супраселлярная менингиома, миастения) заболеваний. Существуют и другие причины (первичная цилиарная дискинезия, курение, дефицит цинка, гипотирозидизм, идиопатическая anosmia, некоторые антибиотики, возраст) [3], связанные с поражением периферических либо центральных отделов обонятельного анализатора.

Перечисленные аспекты обуславливают интерес исследователей к обонятельному анализатору и огромную важность дальнейших исследований как с точки зрения методов коррекции нарушений обоняния, так и с точки зрения разработки методик ранней диагностики различных заболеваний, проявляющихся нарушением восприятия запахов.

### Строение обонятельного анализатора

Анатомически обонятельный анализатор включает в себя три отдела:

- 1) периферический отдел образован обонятельной выстилкой, покрывающей верхнюю и среднюю носовые раковины, а также часть носовой перегородки на площади в 2 см<sup>2</sup>. В состав обонятельного эпителия входят горизонтальные базальные клетки, глобозные базальные клетки, опорные клетки (*sustentacular cells*), сенсорные нейроны и секреторные клетки боуменовых желез, секретирующие компоненты обонятельной слизи, покрывающей обонятельный эпителий (рис. 1). Обонятельные нейроны – это биполярно вытянутые клетки, от базальной части нейрона аксон проецируется в составе обонятельного нерва к гломерулам обонятельной луковицы, где происходит первичный процессинг обонятельной информации для ее дальнейшего анализа в сенсорной коре головного мозга [4]. Дополнительная обонятельная система – трубчатый вомероназальный орган (Якобсона). Вомероназальный орган в обонятельной системе предназначен для детекции феромонов – молекул, которые выделяются животными и служат сигналами, определяющими генетически запрограммированное социальное поведение представителей одного и того же вида, связанное с репродуктивной функцией, агрессией, защитой территории и социальным доминированием [4];

- 2) проводниковый отдел – обонятельный нерв, представлен не единым стволом, а разобщенными периферическими нервными волокнами (около 20 пучков), проходящими через решетчатую пластинку и вступающими в гломерулярный слой обонятельной луковицы (рис. 2);
- 3) центральный отдел – первая стадия анализа рецепторной информации происходит в обонятельной луковице, которая имеет многослойное строение, характерное для интеграционных центров головного

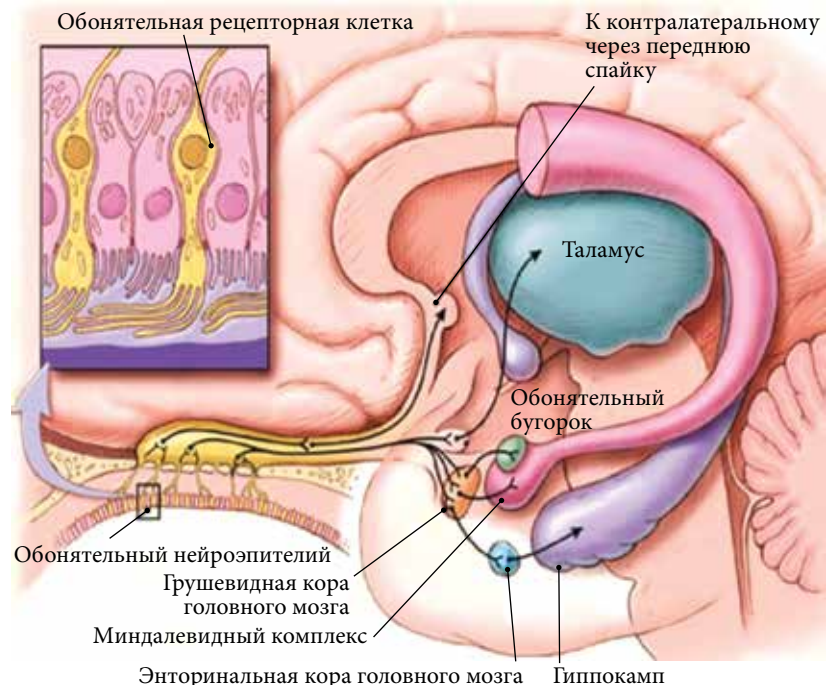


Рис. 1. Обонятельный тракт (источник: [www.pinterest.ca/deftenie/anat](http://www.pinterest.ca/deftenie/anat))



го мозга. В ней возбуждение от аксонов рецепторных клеток обонятельного эпителия через сложную систему синапсов переключается на периферические отростки митральных, пучковых и зернистых клеток глубоких слоев обонятельной луковицы. Центральные отростки этих клеток формируют обонятельный тракт, прилегающий снизу к орбитофронтальной коре лобных долей. Далее обонятельный путь делится на латеральную и медиальную обонятельные полоски. Волокна латеральной полоски направляются в препириформную область (миндалины, полулунная и охватывающая извилина), где происходит синаптическое переключение, и достигают первичных проекционных центров обонятельного анализатора в передней части парагиппокампальной извилины (поле 28 по Бродману). Волокна медиальной полоски направляются в ядра передней перегородки мозга. После синаптического переключения импульсы следуют в лимбическую систему противоположного полушария. Обонятельный путь – единственный путь, импульсы от которого достигают коры большого мозга, минуя зрительный бугор (рис. 2) [1–4].

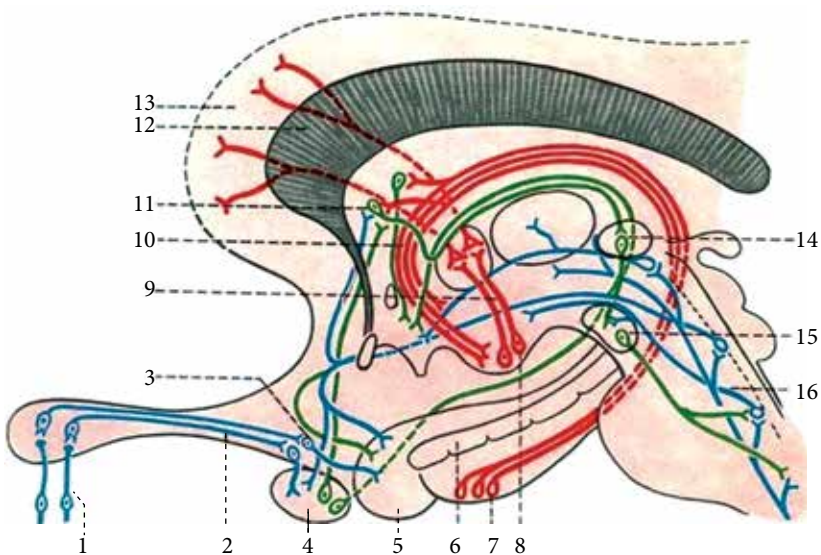
### Историческая справка

Проблемой определения природы запахов и обоняния интересовались еще древнегреческие философы начиная с V в. до н.э. На этом этапе исследования сводились больше к анализу философской стороны вопроса [5]. В дальнейшем ученые предпринимали различные попытки исследования обоняния. Некоторые ученые пытались систематизировать запахи. Например, К. Линней (1756) предложил разделять запахи на семь классов: ароматиче-

ские, бальзамические амброзиальные, луковые, псиние, отталкивающие, тошнотворные. Г. Цваардемакер (1895) сформулировал свою систему, состоящую из девяти групп запахов: эфирные, ароматические, бальзамические, амбромускусные, чесночные, пригорелые, псиновые или коприловые, отталкивающие, тошнотворные. Совершенно иной подход применил Х. Хеннинг (1924), предложив классифицировать запахи не в отдельные группы, а в виде призмы, у которой в углах располагаются первичные запахи (гнилостный, фруктовый, прогорклый, смолистый, пряный, цветочный). Все остальные запахи располагаются на гранях либо ребрах призмы в зависимости от того, с какими из первичных запахов имеется сходство [6].

Только к концу XIX – началу XX в. наметились сдвиги в вопросе изучения функции обоняния и объективизации результатов исследований. Все применяемые методы подразделялись на качественные и количественные. Качественные методы основаны на том, что исследуемому предъявляется некоторый набор одорантов. К носу пациента поочередно подносится каждая из емкостей, содержащих одорант, и предлагается принять запах. Регистрируется наличие либо отсутствие обонятельного ощущения. Примерами качественных методов могут служить описанный Н.С. Благовещенской (1990) набор W. Bornstein (1929), состоящий из восьми пахучих веществ, расположенных в последовательности от самого слабого (1) до самого сильного (8): стиральное (хозяйственное) мыло, розовая вода, горько-миндальная вода, деготь, скипидар (указанные вещества действуют в основном на обонятельный нерв), нашатырный спирт, уксусная кислота (действуют на обонятельный и тройничный нервы), хлороформ (действует на обонятельный и языкоглоточный нервы) [7]. Применение пахучих веществ, обладающих дифференцированным эффектом на обонятельный, тройничный и языкоглоточные нервы, имеет определенное диагностическое значение: если полностью выключен обонятельный нерв, больной все же будет ощущать запахи, действующие на V и IX нервы, но в значительно ослабленном и искаженном виде. В свое время широкое распространение получил одориметрический набор В.И. Воячека (1925). В первоначальном варианте этот набор состоял из четырех нарастающих по силе пахучих веществ: 0,5%-ный раствор уксусной кислоты (слабый запах), чистый этанол (средней силы запах), валериановая настойка (сильный запах), нашатырный спирт (сверхсильный запах). Позднее к этому набору были добавлены бензин (для лиц технического состава, не знакомых с запахом валерианы) и дистиллированная вода (контроль) [8, 9]. Несмотря на то что метод Воячека был предложен в 1920-х гг., в России он широко распространен до сих пор и используется как скрининговый метод диагностики нарушений обоняния.

Количественное исследование обонятельной функции предполагает определение порогового значения концентрации одоранта, при котором возникает обонятельное ощущение. При этом определяются два параметра: порог восприятия и порог узнавания. Количественное исследование обоняния получило название ольфактометрии. Первые шаги по конструиро-



1 – обонятельные нити; 2 – обонятельный тракт; 3 – обонятельный треугольник; 4 – миндалевидное ядро; 5 – крючок; 6 – зубчатая извилина; 7 – гиппокамп; 8 – сосцевидное тело; 9 – сосцевидно-зрительный пучок; 10 – пути свода; 11 – ядро прозрачной перегородки; 12 – мозолистое тело; 13 – поясная извилина; 14 – ядро поводка; 15 – межножковое ядро; 16 – *tractus spinothalamicus*.

Рис. 2. Проводящие пути обонятельного анализатора (источник: [laesus-de-liro.livejournal.com/219414.html?view=comments](http://laesus-de-liro.livejournal.com/219414.html?view=comments))



ванию ольфактометров были сделаны еще в первой половине XX в. Классическими примерами могут служить ольфактометры Цваардемакера и Элсберга – Леви, Н. Zwaardemaker, Элсберга. Принцип инжекторной подачи пахучих веществ был использован в ольфактометре Н.С. Мельниковой и Л.Б. Дайняк (рис. 3) [8]. Я.Б. Эпштейн предложил ольфактометр с семью отверстиями для марли различной толщины, которая содержала одорант [10]. П.И. Полянский и Ю.П. Фролов создали первый отечественный аппарат не только для исследования обоняния, но и для тренировок [11].

### Современные тенденции

Уже к середине XX в. наметились сдвиги в исследовании механизмов обонятельного восприятия. Проведенные на рубеже 1950–60-х гг. фундаментальные исследования физиологического механизма обоняния показали, что процесс обонятельной рецепции происходит следующим образом. Молекула пахучего вещества растворяется в водно-жировой среде мембраны, покрывающей обонятельный рецептор, после чего происходит взаимодействие молекулы одоранта с окончаниями рецепторной клетки. По стереохимической теории Дж. Эймура и Р. Монкриффа (1964) запах вещества определяется формой и размером пахучей молекулы, которая по конфигурации подходит к рецепторному участку мембраны, как ключ к замку. Концепция рецепторных участков разного типа, взаимодействующих с конкретными молекулами одорантов, предлагает наличие рецептивных участков семи типов (по типам запахов: камфорные, эфирные, цветочные, мускусные, острые, мятные, гнилостные). Рецептивные участки плотно контактируют с молекулами одоранта, при этом изменяется заряд участка мембраны, в клетке возникает потенциал. По Эймуру, весь букет запахов создается сочетанием этих семи составляющих [12]. В апреле 1991 г. сотрудники Института им. Говарда Хьюза (Колумбийский университет) Ричард Аксель и Линда Бак выяснили, что строение рецепторных участков мембраны обонятельных клеток обусловлено генетически. У человека насчитывается от 500 до 750 генов, ответственных за обоняние. Таким образом, семейство генов для обонятельных рецепторов является наибольшим известным семейством генов человека. В зависимости от экспрессии генов обонятельных рецепторов на поверхности обонятельной выстилки рецепторы образуют «пространственные карты запахов». В каждой из зон обонятельный рецептор может взаимодействовать со своей специфической молекулой. Присутствие пространственных зон экспрессии генов обонятельных рецепторов говорит о том, что сенсорная информация в обонятельном анализаторе группируется уже в периферическом отделе, до передачи в головной мозг [13, 14]. Важнейшей задачей, стоящей перед учеными, изучающими обонятельный анализатор, была объективизация получаемых данных, что позволило бы определить уровень поражения структур обонятельного анализатора (периферический, проводниковый, центральный). Первые попытки объективизации были предприняты с использованием методик регистрации электроэн-

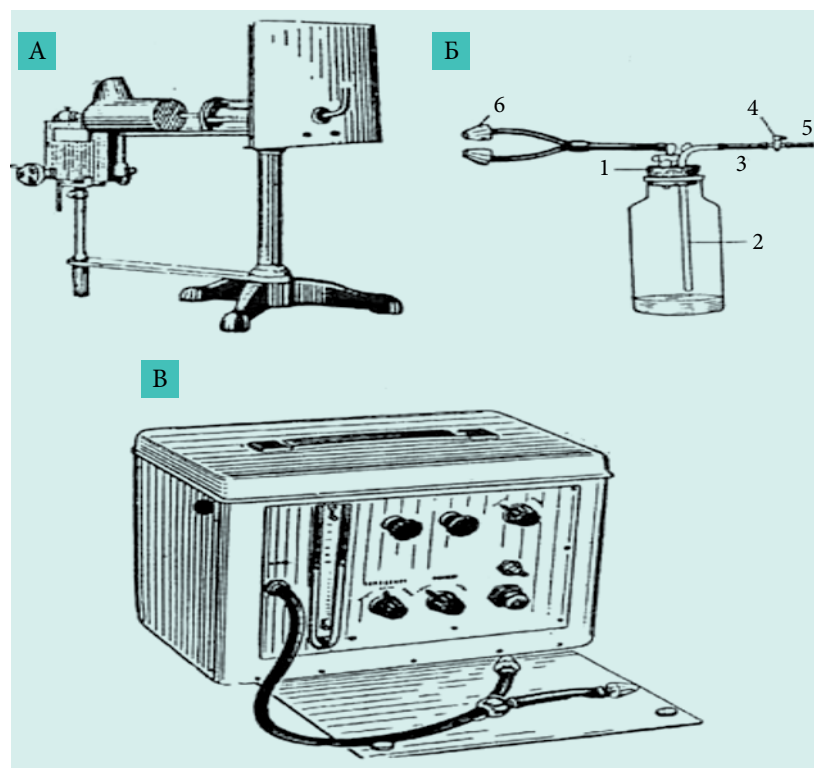


Рис. 3. Ольфактометры Цваардемакера (А), Элсберга (Б), Н.С. Мельниковой и Л.Б. Дайняк (1959) (В) [8]

цефалографии, пневмографии, различных рефлексов [15, 16]. С развитием технического прогресса и расширением возможностей различных диагностических методик (нейровизуализация, электроэнцефалография) открылись большие возможности для разработки методик объективной ольфактометрии. Одна из методик нейровизуализации включает позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и функциональную магнитно-резонансную томографию (МРТ). Недостатком ПЭТ является использование радиоактивных изотопов [17]. Уже проведены исследования по картированию зон головного мозга, вовлекаемых в процесс восприятия обонятельного раздражения с использованием функциональной МРТ [18, 19]. К методам объективной ольфактометрии относятся функциональная МРТ [20], обонятельные вызванные потенциалы, электроольфактография, биопсия обонятельного нейроэпителия [21]. Начавшаяся в 2019 г. пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, в большинстве случаев протекающая с нарушением обоняния (до 90% случаев), вызвала новую волну активного интереса исследователей различных специальностей к проблемам диагностики и реабилитации нарушений обоняния. Среди средств лечения anosmий на данный момент активно используется лишь метод обонятельных тренировок. Понимание механизмов возникновения обонятельной дисфункции позволит в дальнейшем разработать методики по своевременной и эффективной реабилитации нарушений обоняния различной этиологии. ☺



## Литература

1. Альтман Я.А., Бигдай Е.В., Вартамян И.А. и др. Биофизика сенсорных систем. Учебное пособие. СПб.: ИнформМед, 2007.
2. Букреев Н.С. Современные исследования сферы обоняния и запахов. Ученые записки Российского государственного социального университета. 2016; 2 (135): 14–21.
3. Gaudio D.I., Panella J.M. Presbynasalis. Int. Forum Allergy Rhinol. 2016; 6 (10): 1083–1087.
4. Быстрова М.Ф., Колесников С.С. Правило «один нейрон – один рецептор» в физиологии и генетике обоняния. Успехи физиологических наук. 2020; 3 (51): 3–15.
5. Волкова Н.П. Безымянные запахи: теория обоняния в «Тимее» Платона. Scholae. Философское антиковедение и классическая традиция. 2020; 2 (14): 709–727.
6. Henning H. Der Geruch. Leipzig, 1924.
7. Благовещенская Н.С. Отоневрологические симптомы и синдромы. М.: Медицина, 1990.
8. Бабияк В.И., Тулкин В.Н. Исследование обоняния (сообщение третье). Российская оториноларингология. 2008; 4: 8–15.
9. Мегрелишвили С.М., Щербакова Я.Л., Сугарова С.Б. и др. Неврологические и оториноларингологические проявления при COVID-19. Российская оториноларингология. 2021; 20 (4): 72–78.
10. Эпштейн Я.Б. Авторское свидетельство № 29224 А1 СССР, МПК А61В 10/00. Прибор для определения степени обоняния № 57114: заявл. 26.10.1929; опубл. 28.02.1933 // yandex.ru/patents/doc/SU29224A1\_19330228.
11. Полянский П.И., Фролов Ю.П. Авторское свидетельство № 57558 А1 СССР, МПК А61В 5/16. Устройство для исследования и тренировки обоняния № 1849 заявл. 01.02.1939; опубл. 10.10.1940 // www.elibrary.ru/item.asp?id=39455857.
12. Amoore J. Stereochemical theory of olfaction. Nature. 1963; 198: 271–272.
13. Buck L., Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell. 1991; 65 (1): 175–187.
14. Watts G. Scientists receive Nobel prize for unravelling secrets of smell. BMJ. 2004; 329 (7470): 815.
15. Harada H., Eura Y., Shiraishi K., et al. Coherence analysis of EEG changes during olfactory stimulation. Clin. Electroencephalogr. 1998; 29 (2): 96–100.
16. Морохоев В.И. Ольфактометрия в клинической практике. Практическая медицина. 2011; 51: 19–21.
17. Радциг Е.Ю. О классификации обонятельных расстройств (по материалам отечественных и зарубежных документов). Российская оториноларингология. 2019; 18 (3): 87–92.
18. Поздняков А.В., Новиков В.А., Гребенюк М.М. и др. Роль функциональной МРТ в картировании сенсорных обонятельных зон головного мозга у добровольцев при различной подаче одоранта. Визуализация в медицине. 2020; 1 (2): 40–47.
19. Wang J., Eslinger P.J., Doty R.L., et al. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. Brain Res. 2010; 1357: 184–194.
20. Yunpeng Z., Han P., Joshi A., Hummel T. Individual variability of olfactory fMRI in normosmia and olfactory dysfunction. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2021; 278 (2): 379–387.
21. Вахрушев С.Г., Смбалян А.С., Ермайкина Е.А. Патогенетические аспекты перцептивных расстройств функции обоняния у пациентов с атрофическим ринитом. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6: 109.

### Smell Research Methods: Historical Background and Current Trends

Yu.S. Aleksanyan<sup>1</sup>, A.A. Krivopalov<sup>1</sup>, E.A. Mkrtchyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

Contact person: Yuri S. Aleksanian, y\_aleksanyan@mail.ru

*Sense of smell is the evolutionarily oldest system of sensory reception of the human body. In the animal world, it plays an important role, allowing individuals to detect the presence of harmful or beneficial odorous substances (odorants) in the environment, thereby participating in the formation of nutritional, protective and sexual behavior. In humans, unlike animals, a violation or loss of sense of smell does not lead to fatal consequences. When living in the conditions of modern society, sight and hearing provide the predominant volume of human interaction with the outside world. However, evolutionarily formed direct connections of the olfactory analyzer with various structures of the central nervous system cause a noticeable decrease in the quality of life of a person suffering from impaired olfactory function. Throughout the history of mankind, scientists have wondered about the nature of odors and olfaction, but tangible progress in the study of this issue was outlined only by the middle of the twentieth century, when the main theses that are relevant to this day were formulated. The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, which began in 2019, the symptoms of which include a violation of the sense of smell, forced the entire scientific and medical world to look at this problem in a new way. However, the mechanisms of pathogenesis, treatment and rehabilitation of patients, especially those with long-term olfactory impairment, have not been fully studied. For high-quality treatment and rehabilitation of patients, reliable and objective data on the mechanisms of damage to the olfactory tract throughout its entire length are necessary: from the peripheral part to the central representations. Nowadays, modern achievements of medical science make it possible to objectify the results of research on olfactory function as much as possible and make it possible to exclude the negative influence of subjectivity of perception of olfactory stimuli on the reliability of research.*

**Key words:** olfaction, olfactometry, the history of research, the structure of the olfactory analyzer, modern methods of diagnosing disorders