

УДК 616.214.8-053.9

СОСТОЯНИЕ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

¹Насыров В.А., ¹Тухватшин Р.Р., ²Талайбеков М.Т., ¹Бедельбаев С.А.

¹Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек;

²Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Б.Н. Ельцина, e-mail: mak5.kbb@gmail.com

У пожилого населения в возрасте 60–80 лет частота случаев нарушения обоняния составляет почти 32%, а в возрасте старше 80 лет – 62–80%. Обонятельная функция играет решающую роль в формировании поведения и здоровья. Нарушение идентификации запаха в пожилом возрасте имеет сильные практические последствия для повседневной жизнедеятельности, так как связано со снижением глобального познания и снижением эпизодической памяти. Обонятельная дисфункция может быть связана со снижением когнитивных способностей и памяти, проявляясь на ранних стадиях нейродегенеративных заболеваний, являясь важным ранним клиническим симптомом, наводящим на мысль о нейродегенерации. Считается, что снижение обоняния является довольно ранним и важным маркером развития в будущем нейродегенеративных расстройств, в частности болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера, а при умеренных когнитивных нарушениях обонятельные нарушения могут быть значимыми предвестниками прогрессирования деменции, хореи Гентингтона, шизофрении и эпилепсии. Таким образом, нарушение обонятельной системы может быть достоверным показателем изменения целостности стареющего мозга. К сожалению, многие врачи упускают из виду симптоматическую значимость и потенциальную клиническую ценность обонятельной дисфункции.

Ключевые слова: обоняние, обонятельный анализатор, запах, пожилой возраст, старение

STATE OF THE SENSOR SYSTEM IN THE ELDERLY POPULATION

¹Nasyrov V.A., ¹Tukhvatshin R.R., ²Talaybekov M.T., ¹Bedelbaev S.A.

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek;

²Kyrgyz-Russian Slavic University B.N. Yeltsin, Bishkek, e-mail: mak5.kbb@gmail.com

In the elderly population aged 60-80 years, olfactory disturbance is common in almost 32%, and in people older than 80 years, 62-80% have problems with smell. The olfactory function plays a crucial role in shaping behavior and health. Violation of odor identification in elderly age has strong practical consequences for everyday life, as it is associated with a decrease in global cognition and a decrease in episodic memory. Olfactory dysfunction can be associated with a decrease in cognitive abilities and memory, manifest in the early stages of neurodegenerative diseases, being an important early clinical symptom suggesting neurodegeneration. It is believed that the decrease in smell is a rather early and important marker for the development of neurodegenerative disorders in the future, in particular Parkinson's disease and Alzheimer's disease, and with moderate cognitive impairment, olfactory disorders can be significant precursors of the progression of dementia, Huntington's chorea, schizophrenia and epilepsy. Thus, a violation of the olfactory system can be a reliable indicator of a change in the integrity of an aging brain. Unfortunately, many doctors overlook the symptomatic significance and potential clinical value of olfactory dysfunction.

Keywords: olfaction, olfactory system, smell, elderly age, aging

Нарушение обоняния является общей чертой пожилого населения, распространенность и тяжесть которого значительно возрастают с возрастом; однако относительно мало известно о лежащих в основе клеточных и молекулярных механизмах [1].

Множество факторов способствуют возрастной потере обоняния, включая заложенность носа, хроническое повреждение обонятельного эпителия от воздействия окружающей среды, снижение уровня секрета слизистой оболочки и чувствительности рецепторных клеток к молекулам одорантов, а также уменьшение нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Кроме того, структурные и функциональные аномалии обонятельного эпителия, обонятельной луковицы, центральной нервной системы, которые развиваются при старении и нейродегенеративных заболеваниях,

могут привести к обонятельным сенсорным нарушениям. Наиболее часто обонятельная дисфункция возникает при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, шизофрения и эпилепсия [2].

Цель исследования: изучить современные взгляды на данную проблему в доступной российской и зарубежной литературе.

Распространённость нарушений обоняния, в частности anosmia (отсутствие обоняния), составляет среди населения в целом 3,8–5,8% [3–5], причем показатели распространенности с возрастом увеличиваются до 13,9% у лиц старше 65 лет [6], более 32% – 65–80 лет и до 80% – старше 80 лет [7, 8]. Поскольку обонятельная дисфункция может проявляться на ранних стадиях нейродегенеративных заболеваний, она представляет собой важный ран-

ний клинический симптом, наводящий на мысль о нейродегенерации [7–10].

Были выявлены множественные причины нарушения обоняния, такие как повышенная склонность к заболеваниям носа, а также анатомические и функциональные изменения на различных уровнях обонятельной системы, включая обонятельный эпителий, обонятельную луковицу, первичные обонятельные кортикальные слои [7–11]. Нарушение идентификации запаха в пожилом возрасте имеет сильные практические последствия для повседневной жизнедеятельности, так как связано со снижением глобального познания и снижением эпизодической памяти [12]. Таким образом, нарушение обонятельной системы может быть достоверным показателем изменения целостности стареющего мозга. К сожалению, многие врачи упускают из виду симптоматическую значимость и потенциальную клиническую ценность обонятельной дисфункции [13].

Обонятельная функция играет решающую роль в формировании поведения и здоровья [14]. Нейроны обонятельного рецептора представляют собой биполярные клетки, имеющие дендрит и аксон. Дендриты содержат 3–32 реснички, контактирующие с воздухом носовой полости. Аксоны обонятельных рецепторов образуют обонятельные нити и проникают через многочисленные отверстия бумажной пластины решетчатой кости к синапсам в обонятельные луковицы и образуют гломерулы, от которых информация передается митральным клеткам и далее – в центральную нервную систему, где происходит обработка сигнала и формирование запаха.

Обонятельный эпителий покрыт секретом боуменовских желез, защищающим его от высыхания, а также липидами, которые переводят молекулы одорантов к обонятельным рецепторам. Связывание молекулы одоранта с рецепторным белком активирует так называемые гуанидин-нуклеотид-связывающие белки (G-белки) в ресничках нейронов обонятельных рецепторов. G-белки, в свою очередь, связывают гуанозинтрифосфат, ГТФ (GTP). Фактически G-белки представляют собой устройства, передающие сигнал (после получения стимула извне) от рецептора внутрь клетки через молекулы ферментов-посредников и ионные каналы. Передача сигнала опосредуется активацией аденилатциклазы (AC) – фермента, преобразующего внутриклеточный аденозинтрифосфат (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (сАМФ), в результате чего запускается открытие кальций-3 активированных хлоридных каналов [15]. Коли-

чество сенсорных нейронов, которые служат как в качестве одорант-чувствительных клеток, так и нейронов первого порядка, уменьшается с возрастом, особенно после 65 лет [16].

Существуют многочисленные функциональные и структурные подходы для оценки целостности системы обоняния. Они включают психофизиологические, электрофизиологические и визуальные тесты. Психофизиологические тесты чувствительности к запаху, его идентификации и различению, в частности тесты идентификации запаха Университета Пенсильвании (UPSIT) и Сниффин Стикс нашли наиболее широкое применение в практике. Большинство обонятельных тестов, несмотря на использование разных одорантов, различия в надёжности, чувствительности и когнитивных требованиях, тесно связаны друг с другом. Пороговые исследования в больших выборках показали значительный пороговый дефицит как в AD, так и в PD [17]. Используются переменные электрофизиологические меры, например потенциалы, связанные с событием запаха, или электро-ольфактограмма для измерения функции запаха, но им уделяется довольно мало внимания в исследованиях, касающихся болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, и доступно несколько других тестов, например система тестирования (SCOTS) или ольфактометры с воздушным разбавлением [17].

Исследования с использованием методов функциональной визуализации, таких как функциональная МРТ и ПЭТ, продемонстрировали возрастные изменения в обработке обонятельной информации, например, в лобной и височной областях, левом орбитальном полюсе, а также в грушевидной и периамигдалоидной корках [17]; у пожилых людей в обонятельных структурах наблюдалась меньшая активность мозга, что соответствовало более низким показателям интенсивности запаха [18]. ПЭТ-визуализация транспортера дофамина в головном мозге выявила значительную корреляцию между обонятельной дисфункцией и nigrostriatalной дофаминергической денервацией у пожилых людей [19, 20]. Ген ApoEε4 может играть роль в обонятельной функции, которая не зависит от клинической деменции [21]. Таким образом обонятельная идентификация и распознавание являются наиболее интересными показателями для выявления субклинических случаев болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и других нейродегенеративных расстройств [22].

Оценка обонятельной функции является важной частью планового клинического об-

следования [22]. Следует отметить, что показатели распространенности обонятельной дисфункции, полученные при тестировании обоняния, значительно выше, чем те, которые основаны исключительно на соответствующих анкетах пациентов или устных отчетах [17, 23]. Связанные с возрастом нарушения обонятельной функции выявляются с помощью ряда обонятельных тестов, включая психофизические (например, обнаружение запаха, идентификация, время утомления и восстановления, электрофизиологические и психофизиологические тесты), которые обычно выявляют возрастные снижения в обонятельной системе [17, 23].

Причины возрастной потери обоняния

Структурные изменения обонятельной системы при старении могут объяснить её функциональное снижение, наблюдаемое у пожилых людей, а ряд возрастных изменений в носу, обонятельном эпителии, обонятельной луковице и более высших структурах мозга был связан с обонятельной дисфункцией [17, 23]. Помимо изменений в обонятельных элементах носа (хронические инфекции, возрастная атрофия эпителия носа, снижение кровотока через слизистую оболочку, колебания потока воздуха, дисбаланс симпатического / парасимпатического режима обонятельной чувствительности, снижение числа отверстий в слизистой пластинке, нарушение функции слизистой и т.д.) следует учитывать следующие изменения в обонятельной системе: (1) изменения в обонятельном нейроэпителии, (2) изменения в обонятельной луковице и (3) изменения в мозговых регионах, вовлеченных в процесс обоняния.

1. Изменения в обонятельном нейроэпителии.

Возрастные изменения включают в себя уменьшение количества рецепторов, истончение эпителия, изменения в обонятельных рецепторных клетках и замену обонятельных органов дыхательным эпителием. Причинами этого являются: изменения в клеточном обмене; некроз клеток обонятельных рецепторов из-за возрастного уменьшения размера и состояния бумажной пластинки; нарушения иммунологических и ферментативных защитных механизмов, критических для поддержания целостности обонятельного эпителия; связанные с возрастом потери специфичности реакции отдельных рецепторных клеток; и воздействие веществ, загрязняющих воздух, в том числе сигаретный дым и ксенобиотики. Эти последние агенты, а также генетические факторы могут определять степень обонятельной функции в дальнейшей жизни [23]. Иммуногистохимические исследова-

ния обонятельного эпителия выявили амилоид- β (A β) в клетках обонятельного эпителия и нейрофиламент-положительных дистрофических нейритах у неврологически нормальных пожилых людей и у пациентов с болезнью Альцгеймера [24].

2. Изменения в обонятельной луковице.

Размер обонятельной луковицы и количество его пластин уменьшается с возрастом у людей и животных, что отражает генерализованную атрофию, потерю нейрональных элементов и увеличение астроглии, вторичной по отношению к повреждению обонятельного эпителия [25]. Возрастные изменения объема обонятельной луковицы были задокументированы *in vivo* с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) [26], хотя такие снижения не являются специфичными для старения и могут наблюдаться при некоторых других состояниях, например при курении, хроническом синусите, рассеянном склерозе, травме головы и шизофрении [26]. Обнаружены корреляции между порогами распознавания запаха и объемами обонятельной луковицы как у пациентов с болезнью Паркинсона ($p < 0,05$), так и у лиц контрольной группы ($p < 0,0001$) [27]. Гломерулярная дегенерация происходит у пожилых людей с болезнью Альцгеймера, где клубочки экспрессируют белок-предшественник A β , β -секретазу и комплекс γ -секретазы. Последнее также было показано на моделях трансгенной болезни Альцгеймера, предполагая, что обонятельные нервные окончания могут подвергаться возрастным дистрофическим и дегенеративным изменениям, связанным с усилением мечения амилоидогенных белков и влияющим на нейротрансмиссию и интеграцию в первом обонятельном синаптическом реле [28, 29]. Было показано, что A β нарушает сетевую активность обонятельной луковицы *in vitro* и может вызывать нарушение обоняния [30].

3. Изменения в областях мозга, вовлеченных в процесс обоняния.

Данные изменения включают уменьшение объема гиппокампа, миндалина, грушевидной коры головного мозга [31]. Возрастные изменения в количестве, объеме и локализации островков Calleja в обонятельном бугорке, корковой структуре, получающей моносинаптический ввод из обонятельной луковицы, могут способствовать патологическим изменениям функции обонятельной коры и обонятельного восприятия [32].

Сама по себе anosmia коррелирует с изменениями в структурах, связанных с обонянием, включая грушевидные и островковые кортикальные слои, медиальную

префронтальную кору, гиппокамп, парагиппокампальную извилину, прилежащее ядро, медиальную и дорсолатеральную префронтальные кортикальные области [33].

Заключение

Пятилетняя частота обонятельных нарушений была высокой у пожилых людей, в анамнезе которых отмечали патологию носа (полипы, искривленная перегородка) или употребление алкоголя, тогда как гипополидемические средства, регулярные физические упражнения и пероральный прием стероидов снижали риск нарушений обоняния [34]. Доклиническое выявление болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний имеет решающее значение для достижения в будущем положительной терапии. Недавние исследования показывают, что существует множество факторов, способствующих потере обоняния у пожилых людей, которые могут быть ранним предупреждением о нейродегенерации в пожилом мозге [35]. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциальной роли обонятельной дисфункции в диагностике, профилактике и лечении возрастных заболеваний нервной системы.

Список литературы

- Mobley A.S., Rodriguez-Gil D.J., Imamura F., Greer C.A. Aging in the olfactory system. *Trends Neurosci.* 2014. Vol. 37. P. 77–84.
- Вознесенская А.Е., Ключникова М.А., Радионова Е.И., Вознесенская В.В., Расстройства обоняния как маркер нейродегенеративных заболеваний. *Сенсорные системы.* 2011. № 25. С. 17–32.
- Bramerson A., Johansson L., Ek L., Nordin S., Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *Laryngoscope.* 2004. Vol. 114. P. 733–737.
- Huttenbrink K.B., Hummel T., Berg D., Gasser T., Hahner A. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013. V. 110. P. 1–7.
- Karpa M.J., Gopinath B., Rohtchina E., Jie Jin W., Cumming R.G., Sue C.M., Mitchell P. Prevalence and neurodegenerative or other associations with olfactory impairment in an older community. *J. Aging Health* 2010. Vol. 22. P. 154–168.
- Schubert C.R., Cruickshanks K.J., Fischer M.E., Huang G.H., Klein B.E., Klein R., Pankow J.S., Nondahl D.M. Olfactory impairment in an adult population: The Beaver Dam Offspring Study. *Chem Senses.* 2012. Vol. 37. P. 325–334.
- Doty R.L., Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol.* 2014. Vol. 5. P. 20.
- Lafreniere D., Mann N. Anosmia: loss of smell in the elderly. *Otolaryngol Clin North Am* 2009. Vol. 42. P. 123–131.
- Kovacs T. The olfactory system in Alzheimer's disease: pathology, pathophysiology and pathway for therapy. *Transl. Neurosci.* 2013. Vol. 4. P. 34–45.
- Attems J., Walker L., Jellinger K.A. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol.* 2014. Vol. 127. P. 459–475.
- Bramerson A., Johansson L., Ek L., Nordin S., Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *Laryngoscope.* 2004. Vol. 114. P. 733–737.
- Wilson R.S., Arnold S.E., Tang Y., Bennett D.A. Odor identification and decline in different cognitive domains in old age. *Neuroepidemiology.* 2006. Vol. 26. P. 61–67.
- Alves J., Petrosyan A., Magalhaes R. Olfactory dysfunction in dementia. *World J. Clin Cases.* 2014. Vol. 2. P. 661–667.
- Patel R.M., Pinto J.M. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clin. Anat.* 2014. Vol. 27. P. 54–60.
- Stephan A.B., Shum E.Y., Hirsh S., Cygnar K.D., Reisert J., Zhao H. ANO2 is the cilia calcium-activated chloride channel that may mediate olfactory amplification. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2009. Vol. 106. P. 11776–11781.
- Rawson N.E. Olfactory loss in aging. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2006. V. 5. pe6. DOI: 10.1126/sageke.2006.5.pe6.
- Doty R.L. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol. Dis.* 2012. Vol. 46. P. 527–552.
- Wang J., Eslinger P.J., Smith M.B., Yang Q.X. Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. Vol. 60. P. 510–514.
- Larsson M., Farde L., Hummel T., Witt M., Lindroth N.E., Backman L. Age-related loss of olfactory sensitivity: association to dopamine transporter binding in putamen. *Neuroscience.* 2009. Vol. 161. P. 422–426.
- Wong K.K., Muller M.L., Kuwabara H., Studenski S.A., Bohnen N.I. Olfactory loss and nigrostriatal dopaminergic denervation in the elderly. *Neurosci Lett.* 2010. Vol. 484. P. 163–167.
- Olofsson J.K., Nordin S., Wiens S., Hedner M., Nilsson L.G., Larsson M. Odor identification impairment in carriers of ApoE-varepsilon4 is independent of clinical dementia. *Neurobiol Aging.* 2010. Vol. 31. P. 567–577.
- Rahayel S., Frasnelli J., Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav Brain Res.* 2012. Vol. 231. P. 60–74.
- Doty R.L., Petersen I., Mensah N., Christensen K. Genetic and environmental influences on odor identification ability in the very old. *Psychol Aging.* 2011. Vol. 26. P. 864–871.
- Arnold S.E., Lee E.B., Moberg P.J., Stutzbach L., Kazi H., Han L.Y., Lee V.M., Trojanowski J.Q. Olfactory epithelium amyloid-beta and paired helical filament-tau pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2010. Vol. 67. P. 462–469.
- Smith C.G. Age incident of atrophy of olfactory nerves in man. *J. Comparat Neurol.* 1942. Vol. 77. P. 589–594.
- Buschhuter D., Smitka M., Puschmann S., Gerber J.C., Witt M., Abolmaali N.D., Hummel T. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage.* 2008. Vol. 42. P. 498–522.
- Wang J., You H., Liu J.F., Ni D.F., Zhang Z.X., Guan J. Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2011. Vol. 32. P. 677–681.
- Cai Y., Xue Z.Q., Zhang X.M., Li M.B., Wang H., Luo X.G., Cai H., Yan X.X. An age-related axon terminal pathology around the first olfactory relay that involves amyloidogenic protein overexpression without plaque formation. *Neuroscience.* 2012. Vol. 155. P. 160–173.
- Wu N., Rao X., Gao Y., Wang J., Xu F. Amyloid-beta deposition and olfactory dysfunction in an Alzheimer's disease model. *J. Alzheimers Dis.* 2013. Vol. 37. P. 699–712.
- Wang J., Eslinger P.J., Smith M.B., Yang Q.X. Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. Vol. 60. P. 510–514.
- Segura B., Baggio H.C., Solana E., Palacios E.M., Vendrell P., Bargallo N., Junque C. Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behav Brain Res.* 2013. Vol. 246. P. 148–153.
- Adjei S., Houck A.L., Ma K., Wesson D.W. Agedependent alterations in the number, volume, and localization of islands of Calleja within the olfactory tubercle. *Neurobiol Aging.* 2013. Vol. 34. P. 2676–2682.
- Bitter T., Gudziol H., Burmeister H.P., Mentzel H.J., Guntinas-Lichius O., Gaser C. Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chem Senses.* 2010. Vol. 35. P. 407–415.
- Segura B., Baggio H.C., Solana E., Palacios E.M., Vendrell P., Bargallo N., Junque C. Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behav Brain Res.* 2013. Vol. 246. P. 148–153.
- Adjei S., Houck A.L., Ma K., Wesson D.W. Agedependent alterations in the number, volume, and localization of islands of Calleja within the olfactory tubercle. *Neurobiol Aging.* 2013. Vol. 34. P. 2676–2682.