

# Нарушение обоняния при болезни Альцгеймера

Е. С. Струментова<sup>1</sup>, С. В. Лобзин<sup>1</sup>, В. Ю. Лобзин<sup>1,2,3</sup>, И. В. Чистова<sup>1</sup>,  
А. А. Зуев<sup>1</sup>, М. Р. о. Ализаде<sup>1</sup>, А. А. Зырянова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием, приводящим к деменции. Нарушение обоняния выявляется на доклиническом этапе развития данного заболевания, что важно для раннего назначения терапии. В процесс идентификации запаха вовлечены обонятельная и орбитофронтальная кора, медиобазальные структуры височной доли, включая энторинальную кору и гиппокамп, что делает его крайне чувствительным к нейродегенерации, в особенности альцгеймерского типа. У пациентов из группы риска развития БА (например, носителей генотипа АПОЕ4), пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями также присутствует обонятельная дисфункция, усиливающаяся при прогрессировании когнитивного дефицита. В данной обзорной статье представлены предполагаемые механизмы развития гипосмии у пациентов с болезнью Альцгеймера, основные методы ее изучения, такие как обонятельные тесты, обонятельные вызванные потенциалы, МРТ и функциональная МРТ, а также данные популяционных исследований последних лет.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** болезнь Альцгеймера, гипосмия, обоняние, когнитивные нарушения.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Е. С. Струментова



С. В. Лобзин



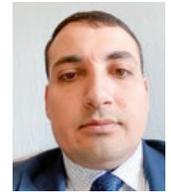
В. Ю. Лобзин



И. В. Чистова



А. А. Зуев



М. Р. о. Ализаде



А. А. Зырянова

## Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease

E. S. Strumentova<sup>1</sup>, S. V. Lobzin<sup>2</sup>, V. Yu. Lobzin<sup>1,2,3</sup>, I. V. Chistova<sup>1</sup>,  
A. A. Zuev<sup>1</sup>, M. R. o. Alizade<sup>1</sup>, A. A. Zyryanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Children's Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

## SUMMARY

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease that causes dementia. Olfactory dysfunction is detected at preclinical stage of this disease, this is important for the early appointment of therapy. The smell identification process involves the olfactory and orbitofrontal cortex, mediobasal structures of the temporal region, including the entorhinal cortex and hippocampus, which makes it extremely sensitive to neurodegeneration, especially of the Alzheimer's type. In patients at risk of developing AD (for example, carriers of the APOE4 genotype), patients with mild cognitive impairment and subjective cognitive decline also have olfactory dysfunction, which increases with the progression of cognitive deficit. This article presents the proposed mechanisms of hyposmia development in patients with Alzheimer's disease, the main methods of its study, such as olfactory tests, evoked olfactory potential, MRI and functional MRI, as well as data from population studies of recent years.

**KEY WORDS:** Alzheimer disease, hyposmia, olfaction, cognitive impairment.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – это инвалидизирующее нейродегенеративное заболевание, от которого во всем мире страдают 46,8 миллиона человек [1], при этом ожидается, что число заболевших достигнет 115,4 миллиона к 2050 году [2]. Хотя болезнь Альцгеймера в более чем в 95% случаев идиопатическая [3], появляется все больше данных о генетической предрасположенности населения (риск 60–80%) [4]. Например, при мутации гена апополипротеина Е (АПОЕ) риск возникновения болезни Альцгеймера составляет более 50% для гомозиготных носителей АПОЕ4, 20–30% – для гетерозигот АПОЕ3 и АПОЕ4 [5]. Клинический диагноз основывается на когнитивном дефиците, достигающем степени деменции, в частности нару-

шении эпизодической памяти. Патофизиологически это является следствием дисбаланса продукции и клиренса амилоида-β (Аβ) из внеклеточного пространства мозга с образованием бляшек, который впоследствии может индуцировать агрегацию таубелка с образованием тау-нейрофибрилярных клубков (НФК) [6]. Известно, что фрагменты тау-белка могут мигрировать транснейронально, таким образом осуществляя инвазию прежде интактных отделов головного мозга. Нейровизуализационные и ликворологические исследования являются высокоперспективными в оказании помощи при вероятном или предполагаемом клиническом диагнозе, однако они высокочувствительные, могут включать радиационное облучение и часто являются инвазивными. Поиск возможных дополнительных предикторов

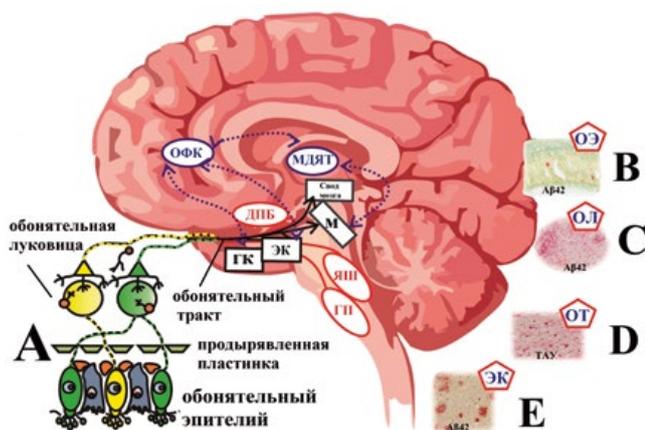


Рисунок 1. Схематическое представление связей обонятельного анализатора и основные гистологические признаки БА. **A** – периферический обонятельный эпителий (ОЭ), в который встроены обонятельные сенсорные нейроны (ОСН), аксоны которых образуют обонятельный нерв (ОН), вступающий в клубочки обонятельной луковицы (ОЛ), где устанавливаются синаптические связи с митральными клетками. Аксоны митральных клеток, образующие обонятельный тракт, простираются своими моносинаптическими окончаниями на структуры первичной обонятельной коры (грушевидная кора [ГК], энторинальная кора [ЭК], миндалина [М]) (черный цвет). Обонятельная кора соединена реципрокными связями (пунктирные синие линии с двумя стрелками) со структурами второго порядка (синие) медиальным дорсальным ядром таламуса (МДЯТ) и орбитофронтальной корой (ОФК); диагональная полоска Брока (ДПБ), голубое пятно (ГП) и ядра шва (ЯШ) также посылают свои кортикофугальные проекции в обонятельную луковицу (красные). **B** – агрегаты Aβ42 в обонятельном нейронном эпителии. **C** – бета-амилоидные бляшки в гломерулярной области. **D** – НФК-проекция обонятельного тракта. **E** – Aβ42-положительные бляшки в энторинальной коре (на основе P. Bathini et al. (2019), <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100956>).

заболевания, предназначенных для раннего выявления лиц с высоким риском деменции, особенно на доклинической стадии, активно ведется в настоящее время, среди них особое место занимает оценка функции.

Впервые гипосмию у пациентов с болезнью Альцгеймера описал Уолдтон еще в 1974 году [7], и до настоящего времени данная теория активно изучается. Посмертные исследования свидетельствуют о том, что патологические маркеры, особенно НФК, возникают до появления клинической симптоматики в зонах мозга, участвующих в работе обонятельного анализатора (энторинальной и трансэнторинальной областях, переднем обонятельном ядре и обонятельной луковице) [8, 9]. Предполагается, что распространение патологических белков происходит в направлении от голубого пятна к обонятельной луковице и (транс-) энторинальной коре, а затем – на остальную часть височной коры и далее диффузно [10]. Наличие тау-пептида и Aβ также выявлено на периферии в обонятельном эпителии пациентов с болезнью Альцгеймера [11]. (рис. 1). В недавнем времени было продемонстрировано, что обонятельная дисфункция в присутствии одного или нескольких аллелей E4 гена связана с высоким риском снижения когнитивных функций [12], что подтверждается на экспериментальных моделях [13].

### Механизмы развития нарушения обоняния у пациентов с болезнью Альцгеймера

В процесс идентификации запаха (ИЗ) вовлечена обонятельная и орбитофронтальная кора, медиобазальные структуры височной доли (МБК), включая энторинальную кору и гиппокамп, что делает его особенно чувствительным

к нейродегенерации, особенно альцгеймеровского типа. Сообщается, что обработка задач, объединяющих название запаха с памятью о нем, осуществляется в левом полушарии, объем левого гиппокампа связан как с задачами вербальной памяти, так и распознаванием запахов [14]. Ранние изменения в структурах МБК, особенно в энторинальной области, могут нарушать связи между гиппокампом и грушевидной корой, которые необходимы для формирования обонятельной памяти [15]. Действительно, малый объем гиппокампа и сниженная толщина энторинальной коры связаны с плохой идентификацией запаха у здоровых пожилых людей [16]. Снижение объема левого гиппокампа коррелирует с низкой обонятельной памятью и у пациентов с БА [14]. Таким образом, структурные измерения объема и толщины МБК отражаются на характеристиках идентификации запаха. Дополнительные функциональные нейровизуализационные исследования, которые направлены на сети, участвующие в идентификации запахов и обонятельную память, необходимы для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе снижения обонятельной памяти при продромальной БА.

Существует теория, что повышенная активация мозга (гиперактивация) во время сложных когнитивных задач связана с отложением Aβ [17]. Ожидается, что людям с риском развития БА и гипосмией будет требоваться больше усилий для обработки обонятельной информации. Это приведет к гиперактивации в обонятельной и когнитивной областях. Гиперактивация вызовет дегенеративные изменения, которые на протяжении жизни приведут к уменьшению толщины энторинальной коры и объема гиппокампа. Со временем в результате атрофии производительность задач по распознаванию и запоминанию запахов будет снижаться еще больше.

Обонятельная система связывает внешнюю среду с центральной нервной системой и постоянно подвергается воздействию различных патогенов, таких как вирусы и бактерии. Считается, что ряд патогенов способны напрямую инфицировать клетки обонятельного эпителия, получая прямой доступ к центральной нервной системе (ЦНС) [18]. Поэтому другая теория связывает возникновение центральной гипосмии у пациентов с болезнью Альцгеймера с трансназальным проникновением патогенов в ЦНС. Известно, что ряд нейротропных вирусов, включая вирусы герпеса, Борна, бешенства, вирус гриппа А и вирус парагриппа, могут проникать в ЦНС трансназально [19]. В ответ на инфицирование возникает иммунный ответ с активацией микроглии и астроцитов, усилением отложения Aβ в обонятельной коре и регионах, связанных с ней. Острая воспалительная реакция в головном мозге, вызванная активированными глиальными клетками, приводит к восстановлению поврежденной области мозга, но хроническая воспалительная реакция, которая обычно носит слабый характер и сохраняется во времени, приводит к ответу, поддерживающему нейродегенеративные процессы. Более того, хроническое воспаление нарушает механизм элиминации аномальных белков из стареющего мозга, что приводит к тау-ассоциированным нарушениям целостности и транспорта аксонов, накоплению белка-предшественника амилоида (БПА), образованию парных спиральных филаментов и синаптической дисфункции. Все эти события предшествуют выраженной нейродегенерации и приводят к снижению когнитивных функций с развитием деменции [20].

Развитие гипосмии при нейродегенеративных заболеваниях чаще связывают с патологией, происходящей в центральном обонятельном пути [21]. Однако патология в периферической обонятельной системе тоже вносит вклад в связанную с БА обонятельную дисфункцию. В частности, обонятельный эпителий (ОЭ) обладает уникальными механизмами обработки белка – предшественника амилоида (БПА), хотя точные механизмы остаются неясными. ОЭ имеет необычную экспрессию секретаз, по сравнению с ЦНС, и отчетливо повышенную экспрессию пресенилина 1 и 2 в патологических условиях,  $\gamma$ -секретаз мутации которых также связывают с повышением риска развития БА [22]. В серии исследований, проведенных в недавнем времени в Южной Корее, было продемонстрировано наличие специфического олигомерного А $\beta$  (А $\beta$ -56 и А $\beta$ О) в ОЭ трансгенных мышей с БА на разных стадиях прогрессирования [23] и описана нерегулируемая олигомеризация А $\beta$  в назальном секрете у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа [24]. Позднее впервые было идентифицировано, что экспрессия А $\beta$ -56 резко повышается в периферической обонятельной системе на ранних стадиях деменции с последующим увеличением экспрессии А $\beta$ О на более поздних стадиях. В этом же исследовании установлено, что снижение когнитивных функций у пациентов с легкой формой БА и высокими уровнями А $\beta$ -56 в назальном секрете достигло умеренной стадии в течение 3 лет [25].

### Популяционные исследования

В недавнем прошлом несколько групп исследователей из разных стран описали взаимосвязь между нарушенной идентификацией запаха и биомаркерами БА, а также проверили прогностическую способность данного метода. М. Е. Lafaille-Magnan *et al.* (2017), наблюдая за здоровыми людьми с высоким риском развития БА, описали связь снижения обоняния с низким когнитивным баллом и старшим возрастом, а также нарушенной идентификации запахов с повышенным соотношением общего и фосфорилированного тау-белка в цереброспинальной жидкости к А $\beta$ -42 [26]. При этом риск развития УКН увеличивается на 50% у пациентов с легким снижением идентификации запаха на исходном уровне [27], которое возникает раньше нарушения других видов памяти и лучше предсказывает прогрессирование УКН до деменции [28]. Q. Wang *et al.* (2020) обнаружили нарушение обоняния уже при легких когнитивных нарушениях и его параллельное с ухудшением памяти прогрессирование до развития деменции. [29]. В крупном эпидемиологическом наблюдении с участием 1884 когнитивно сохранных людей пожилого возраста у пациентов с гипосмией появились когнитивные нарушения через 5 лет, данная связь была более выраженной, чем со снижением слуха или зрения [30]. Недавний обзор обонятельных и других сенсорных нарушений в качестве биомаркеров БА показал, что обонятельные тесты позволяют достоверно дифференцировать пациентов с болезнью Альцгеймера, пациентов с УКН, риском развития БА, а также когнитивно сохранных людей [31]. Два метаанализа, сравнивающих относительную величину эффекта ряда существующих обонятельных тестов, выявили устойчивые средние величины для ИЗ как для БА ( $d = 2,05$ ) [32], так и для УКН ( $d = -0,86$ ) [33], однако они ограничены небольшим количеством исследований, в которых использовались другие

параметры обоняния, кроме идентификации запаха. Таким образом, большое количество накопленных данных демонстрирует, что нарушение идентификации запахов позволяет прогнозировать развитие УКН и деменции альцгеймеровского типа уже на ранних этапах развития заболевания.

### Методы исследования обоняния у пациентов с когнитивными нарушениями

#### Обонятельные тесты

Предложено несколько обонятельных тестов для изучения функции обоняния и ее поддающихся количественной оценке параметров, таких как порог, дискриминация, идентификация и память. Тест порога запаха измеряет самую низкую концентрацию стимула, которую можно различить. Современные обонятельные тесты оценивают порог обнаружения, который представляет собой самую низкую концентрацию запаха, обнаруживаемую, но не распознающуюся [34]. Тест дискриминации запаха оценивает способность различать запахи и требует, чтобы субъект решил, являются ли два стимула похожими или разными, не требуя идентификации. Тест ИЗ оценивает способность субъекта идентифицировать запах на надпороговом уровне. Идентификационный тест с множественным выбором является наиболее чувствительной и специфической процедурой для оценки идентификации. В этом типе теста субъект идентифицирует стимул из списка названий запахов [34, 35]. Для оценки памяти запаха субъект должен узнать аромат и выбрать тот же из набора альтернативных вариантов после периода задержки 10, 30 или 60 секунд. Доступно несколько пороговых тестов, таких как пороговый тест запаха (R L. Doty, 2000), пороговый тест запаха палочек Sniffin' и ольфактометр T&T [36, 37]. В настоящее время наиболее широко используемыми идентификационными тестами являются скрининговые тесты, такие как краткий тест на определение запаха и скрининговый тест Sniffin' Sticks, и полные тесты, например тест идентификации Пенсильванского университета и расширенный тест Sniffin' Sticks (CCT). Основными преимуществами тестовых систем для изучения обоняния, с точки зрения разработки маркеров БА, являются относительно невысокая стоимость исследования, неинвазивность, короткое время проведения исследования и возможность неоднократного обследования без риска для пациента. Недостатком же является субъективность метода, особенно если учесть наличие когнитивных нарушений у обследуемой группы. Также рекомендуется полная оценка респираторной функции с помощью эндоскопии полости носа и риноманометрии. После обследования могут быть назначены дальнейшие диагностические исследования, такие как цитология, КТ или МРТ носа и придаточных пазух, для проверки недостаточной вентиляции при наличии заболеваний носа или околоносовых пазух, которые делают обонятельный тест менее надежным за счет значительного снижения его специфичности и чувствительности.

#### Обонятельные вызванные потенциалы

Активность мозга в ответ на обонятельную стимуляцию можно оценить с поверхности кожи головы с помощью ЭЭГ путем обнаружения вызванного потенциала (ВП) – показателя, который очень чувствителен к времени реакции мозга

на стимул. Для точного представления стимулов с короткой контролируемой продолжительностью без соматосенсорных артефактов необходимы ольфактометры. Обонятельные ВП (ОВП), зарегистрированные в ответ на стимуляцию одорантом, продемонстрировали чувствительность к тонким изменениям обоняния, связанным со старением, БА и носительством АПОЕ [38, 39]. Латентный период ответа мозга, количественно оцениваемый с помощью ОВП, существенно удлиняется у пациентов с БА [38]. Заметно увеличенная разница латентности в ОВП, по сравнению со слуховыми ВП, отражает уязвимость обонятельной системы для БА. Более того, у носителей гено-типа АПОЕ4 обнаруживают увеличенные латентные периоды и дифференциальное топографическое распределение ОВП [40].

### **MPT и функциональная MPT**

При болезни Альцгеймера атрофические изменения гиппокампа и парагиппокампальной извилины, оцениваемые при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ), напрямую связывают со снижением баллов не только когнитивных, но и сенсорных тестов [41]. Несмотря на небольшую выборку пациентов, в конце 2020 года была опубликована статья М. Al-Otaibi *et al.*, описывающая большее снижение объема левосторонней обонятельной коры, по результатам МРТ, у пациентов с БА [42]. Также ранее сообщалось об атрофии обонятельной луковицы [43], которая была связана с атрофией медиальной височной доли [44]. В недавнем наблюдении за пациентами с альцгеймеровской патологией и гипосмией или без нее обнаружено общее снижение обонятельного порога, дискриминации и идентификации у пациентов с нарушенным обонянием. Также отмечено значительное нарушение вербальной памяти и зрительно-пространственных способностей, а по результатам МРТ – более низкие объемы гиппокампа и миндалина, выраженное уменьшение толщины кортикального слоя [45]. На сегодня выполнение функциональной МРТ (фМРТ) обонятельной области у пациентов с БА и УКН или лиц, предрасположенных к БА, становится все более доступным. Это позволяет накапливать знания о том, какие области головного мозга ответственны за выполнение обонятельных тестов и как изменяется их активность у пациентов с когнитивным дефицитом. Так, первичная обонятельная кора, миндалина и островок демонстрируют пониженную активацию у пациентов с БА по сравнению со здоровыми людьми при пассивном вдыхании и обнаружении одоранта [46]. Грушевидная и энторинальная кора проявляют измененную активность у пациентов с БА по сравнению с контрольными группами при дискриминации и оценке качества обонятельного стимула [47]. Сниженная активация и уменьшение объемов первичной обонятельной коры также описаны у пациентов на стадии УКН [46, 48]. Функциональная связь между медиальной височной и лобной областями существенно изменяется у асимптомных носителей аллеля E4 гена АПОЕ при выполнении тестов распознавания запаха [49]. Таким образом, функциональная МРТ наглядно демонстрирует снижение способности выполнения обонятельных задач у данных пациентов. Особый интерес представляют дальнейшие исследования реакции мозга на задачи, для выполнения которых необходима активация обонятельной памяти.

### **Заключение**

Эпидемия болезни Альцгеймера представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения и имеет серьезные экономические последствия для человека и общества. Только в США расходы на лечение, уход и упущенный доход составляют более 200 миллиардов долларов в год. БА разрушает память и познавательные способности и оставляет пациентов неспособными заботиться о себе. Несмотря на интенсивные усилия по разработке эффективных фармакологических препаратов, БА в настоящее время неизлечима. Определение лиц, подверженных риску БА, прогнозирование начала и прогрессирования заболевания, а также оценка эффективности вмешательств будут иметь решающее значение, если лечение будет применяться до развития существенного неврологического дефицита. Сенсорные нарушения могут служить ранними индикаторами заболевания. На сегодняшний день оценка обоняния является наиболее перспективным среди всех сенсорных биомаркеров БА. В ходе проведения обонятельных тестов выявляется снижение обнаружения, идентификации запаха и его запоминания у пациентов с болезнью Альцгеймера и групп риска, лиц с УКН и когнитивно сохранных людей с повышенной амилоидной нагрузкой. Ограничения исследования обоняния, особенно идентификации запаха, для пациентов с деменцией связаны с самим когнитивным дефицитом и неспособностью пациентов к выполнению ряда задач, а также необходимостью дифференциальной диагностики с другими состояниями, при которых гипосмия является одним из симптомов болезни. Например, болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви, атрофического ринита и других. Чувствительность и специфичность используемых в настоящее время тестов идентификации запахов отрицательно повлияла на их включение в клиническую практику и испытания препаратов. И все же, при комплексном обследовании пациентов с применением обонятельных вызванных потенциалов и нейровизуализационных методов, данная методика способна помочь достоверно дифференцировать от общей популяции группу риска, пациентов с УКН и БА. В дополнение к идентификации запахов, относительная чувствительность и специфичность других методик исследования обоняния, в частности тестов, направленных на выявление нарушения эпизодического и отдаленного запоминания запаха, являются крайне перспективными.

### **Список литературы / References**

1. Alzheimer's Disease International. Dementia Statistics. ADI <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics> (2017).
2. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390: 2673–2734.
3. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15056.
4. Dourlen P, Kilinc D, Malmanche N, Chapuis J, Lambert JC. The new genetic landscape of Alzheimer's disease: from amyloid cascade to genetically driven synaptic failure hypothesis? *Acta Neuropathol*; 2019.
5. Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hilltunen M, Combarros O, Bullido MJ, Engelborghs S, De Deyn P, Berr C, et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry*. 2011; 16: 903–7.
6. Thal DR, Walter J, Saido TC, Fandrich M. Neuropathology and biochemistry of Aβeta and its aggregates in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2015; 129: 167–82.
7. Waldton, S. Clinical observations of impaired cranial nerve function in senile dementia. *Acta Psychiatr Scand*. 50, 539–547 (1974). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1974.tb09714.x>
8. Saiz-Sanchez D, Ubeda-Bañon I, de la Rosa-Prieto C, Argandoña-Palacios L, Garcia-Munozguren S, Insausti R, Martinez-Marcos A. Somatostatin, tau, and beta-amyloid within the anterior olfactory nucleus in Alzheimer disease. *Exp Neurol*. 2010 Jun; 223 (2): 347–50. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.06.010. Epub 2009 Jun 25. PMID: 19559700.
9. Saiz-Sanchez D, De la Rosa-Prieto C, Ubeda-Bañon I, Martinez-Marcos A. Interneurons, tau and amyloid-beta in the piriform cortex in Alzheimer's disease. *Brain Struct Funct*. 2015; 220: 2011–25.
10. Vinters HV. Emerging concepts in Alzheimer's disease. *Annu Rev Pathol*. 2015; 10: 291–319.

11. Arnold SE, Lee EB, Moberg PJ, Stutzbach L, Kazii H, Han LY, Lee VM, Trojanowski JQ. Olfactory epithelium amyloid-beta and paired helical filament-tau pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2010; 67: 462–9.
12. Olofsson, J.K., Larsson, M., Roa, C. et al. Interaction Between Odor Identification Deficit and APOE4 Predicts 6-Year Cognitive Decline in Elderly Individuals. *Behav Genet* 50, 3–13 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10519-019-09980-9>.
13. Zhang J, Hao C, Jiang J, Feng Y, Chen X, Zheng Y, Liu J, Zhang Z, Long C, Yang L. The mechanisms underlying olfactory deficits in apolipoprotein E-deficient mice: focus on olfactory epithelium and olfactory bulb. *Neurobiol Aging*. 2018 Feb; 62: 20–33. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.036. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29107844.
14. Murphy C., Jernigan T.L. & Fennema-Notestine C. Left hippocampal volume loss in Alzheimer's disease is reflected in performance on odor identification: a structural MRI study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 9, 459–471 (2003).
15. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 1997 Jul-Aug; 18 (4): 351–7. DOI: 10.1016/s0197-4580(97)00056-0. PMID: 9330961.
16. Growdon ME, Schultz AP, Dagley AS, Amariglio RE, Hedden T, Rentz DM, Johnson KA, Sperling RA, Albers MW, Marshall GA. Odor identification and Alzheimer disease biomarkers in clinically normal elderly. *Neurology*. 2015 May 26; 84 (21): 2153–60. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001614. Epub 2015 May 1. PMID: 25934852; PMCID: PMC4451046.
17. Mormino EC, Brandel MG, Madison CM, Marks S, Baker SL, Jagust WJ. Aβ Deposition in aging is associated with increases in brain activation during successful memory encoding. *Cereb Cortex*. 2012 Aug; 22 (8): 1813–23. DOI: 10.1093/cercor/bhr255. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21945849; PMCID: PMC3388896.
18. Mori I, Goshima F, Ito H, Koide N, Yoshida T, Yokochi T, Kimura Y, Nishiyama Y. The vomeronasal chemosensory system as a route of neuroinvasion by herpes simplex virus. *Virology*. 2005 Mar 30; 334 (1): 51–8. DOI: 10.1016/j.virol.2005.01.023. PMID: 15749122.
19. Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J Neurovirol*. 2005 Apr; 11 (2): 129–37. DOI: 10.1080/1355028059022793. PMID: 16036791.
20. Morales I, Guzmán-Martínez L, Cerda-Troncoso C, Fariás GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front Cell Neurosci*. 2014 Apr 22; 8: 112. DOI: 10.3389/fncel.2014.00112. PMID: 24795567; PMCID: PMC4001039.
21. Kuo YM, Li Z, Jiao Y, Gaborit N, Pani AK, Orrison BM, Bruneau BG, Giasson BI, Smeyne RJ, Gershon MD, Nussbaum RL. Extensive enteric nervous system abnormalities in mice transgenic for artificial chromosomes containing Parkinson disease-associated alpha-synuclein gene mutations precede central nervous system changes. *Hum Mol Genet*. 2010 May 1; 19 (9): 1633–50. DOI: 10.1093/hmg/ddq038. Epub 2010 Jan 27. PMID: 20106867; PMCID: PMC2850613.
22. Toda T, Noda Y, Ito G, Maeda M, Shimizu T. Presenilin-2 mutation causes early amyloid accumulation and memory impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 2011: 617974. DOI: 10.1155/2011/617974. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21234330; PMCID: PMC3018.
23. Yoo SJ, Lee JH, Kim SY, Son G, Kim JY, Cho B, Yu SW, Chang KA, Suh YH, Moon C. Differential spatial expression of peripheral olfactory neuron-derived BACE1 induces olfactory impairment by region-specific accumulation of β-amyloid oligomer. *Cell Death Dis*. 2017 Aug 10; 8 (8): e2977. DOI: 10.1038/cddis.2017.349. PMID: 28796251; PMCID: PMC5596540.662.
24. Kim Y.H. et al. Amyloid beta in nasal secretions may be a potential biomarker of Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 9, 4966. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41429-1> (2019).
25. Yoo SJ, Son G, Bae J, Kim SY, Yoo YK, Park D, Baek SY, Chang KA, Suh YH, Lee YB, Hwang KS, Kim Y, Moon C. Longitudinal profiling of oligomeric Aβ in human nasal discharge reflecting cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2020 Jul 8; 10 (1): 11234. DOI: 10.1038/s41598-020-68148-2. PMID: 32641719; PMCID: PMC7343787.
26. Lafaille-Magnan ME, Poirier J, Etienne P, Tremblay-Mercier J, Frenette J, Rosa-Neto P, Breilner JCS; PREVENT-AD Research Group. Odor identification as a biomarker of pre-clinical AD in older adults at risk. *Neurology*. 2017 Jul 25; 89 (4): 327–335. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000419. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28659431; PMCID: PMC5574678.
27. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Tang Y, Boyle PA, Bennett DA. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jul; 64 (7): 802–8. DOI: 10.1001/archpsyc.64.7.802. PMID: 17606814.
28. Devanand DP, Lee S, Manly J, Andrews H, Schupf N, Doty RL, Stern Y, Zahodne LB, Louis ED, Mayeux R. Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*. 2015 Jan 13; 84 (2): 182–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001132. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25471394; PMCID: PMC4336090.
29. Wang Q, Chen B, Zhang X, Zhou H, Zhang M, Mai N, Wu Z, Huang X, Haehner A, Chen X, Auber LA, Peng Q, Hummel T, Ning Y. Olfactory Dysfunction Is Already Present with Subjective Cognitive Decline and Deepens with Disease Severity in the Alzheimer's Disease Spectrum. *J Alzheimers Dis*. 2021; 79 (2): 585–595. DOI: 10.3233/JAD-201168. PMID: 33361601.
30. Fischer ME, Cruckshanks KJ, Schubert CR, Pinto AA, Carlsson CM, Klein BE, Klein R, Tweed TS. Age-Related Sensory Impairments and Risk of Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Oct; 64 (10): 1981–1987. DOI: 10.1111/jgs.14308. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27611845; PMCID: PMC5073029.
31. McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Roddey JC, Hagler DJ Jr, Holland D, Karow DS, Pung CJ, Brewer JB, Dale AM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment. *Radiology*. 2009 Apr; 251 (1): 195–205. DOI: 10.1148/radiol.2511080924. Epub 2009 Feb 6. PMID: 19201945; PMCID: PMC2663582.
32. Rahayel S., Frasnelli J., & Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav. Brain Res.* 231, 60–74 (2012).
33. Roalf D.R. et al. A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88, 226–232 (2017).
34. Kobal G., Klimek L., Wolfensberger M., Gudziol H., Temmel A., Owen C.M., Seeber H., Pauli E., Hummel T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, Vol. 257, No.4, pp. 205–211.
35. Simmen D., Briner HR., & Hess K. (1999). Screeningtest des Geruchssinnes mit Riachdiskette. *Laryngohinotologie*, Vol.78, No. 3, (march), pp. 125–130.
36. Hummel T., Sekinger B., Wolf SR, Pauli E, Kobal G. "Sniffin' sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997 Feb; 22 (1): 39–52. DOI: 10.1093/chemse/22.1.39. PMID: 9056084.
37. Toyota B., Kitamura T. & Takagi SF. (1978). Olfactory disorders- Olfactometry and therapy. Tokyo: Igaku-Shoin, 1978.
38. Morgan CD, Murphy C. Olfactory event-related potentials in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Sep; 8 (6): 753–63. DOI: 10.1017/s1355617702860039. PMID: 12240739.
39. Morgan CD, Murphy C. Individuals at risk for Alzheimer's disease show differential patterns of ERP brain activation during odor identification. *Behav Brain Funct*. 2012 Jul 31; 8: 37. DOI: 10.1186/1744-9081-8-37. PMID: 22849610; PMCID: PMC3542023.
40. Murphy C, Solomon ES, Haase L, Wang M, Morgan CD. Olfaction in aging and Alzheimer's disease: event-related potentials to a cross-modal odor-recognition memory task discriminate Apoε epsilon4+ and Apoε epsilon4- individuals. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Jul; 1170: 647–57. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04486.x. PMID: 19686207; PMCID: PMC4575288.
41. Kjelvik G, Saltevd I, White LR, et al. The brain structural and cognitive basis of odor identification deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2014; 14: 168.
42. Majed Al-Otaibi, Melissa Lessard-Beaudoin, Christian-Alexandre Castellano, Denis Gris, Stephen C. Cunnane and Rona K. Graham. "Volumetric MRI Demonstrates Atrophy of the Olfactory Cortex in AD". *Current Alzheimer Research* (2020) 17: 904. <https://doi.org/10.2174/1567205017666201215120909>
43. Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, Schonknecht P, Essig M, Schröder J. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease – a MRI study. *Neurobiol Aging*. 2009; 30: 838–41.
44. Thomann PA, Dos Santos V, Seidl U, Toro P, Essig M, Schröder J. MRI-derived atrophy of the olfactory bulb and tract in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009; 17 (1): 213–21. DOI: 10.3233/JAD-2009-1036. PMID: 19494444.
45. Lian TH, Zhu WL, Li SW, Liu YO, Guo P, Zuo LJ, Hu Y, Yu SY, Li LX, Jin Z, Yu QJ, Wang RD, Zhang W. Clinical, Structural, and Neuropathological Features of Olfactory Dysfunction in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2019; 70 (2): 413–423. DOI: 10.3233/JAD-181217. PMID: 31177212.
46. Vasavada MM, Martinez B, Wang J, Eslinger PJ, Gill DJ, Sun X, Karunanayaka P, Yang QX. Central Olfactory Dysfunction in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Functional MRI Study. *J Alzheimers Dis*. 2017; 59 (1): 359–368. DOI: 10.3233/JAD-170310. PMID: 28671131.
47. Kjelvik G, Evensmoen HR, Hummel T, Engedal K, Selbaek G, Saltevd I, Häberg AK. The Human Brain Representation of Odor Identification in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia of Mild Degree. *Front Neurol*. 2021 Jan 13; 11: 607566. DOI: 10.3389/fneur.2020.607566. PMID: 33519686; PMCID: PMC7838677.
48. Vasavada MM, Wang J, Eslinger PJ, Gill DJ, Sun X, Karunanayaka P, Yang QX. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2015; 45 (3): 947–58. DOI: 10.3233/JAD-141947. PMID: 25633674.
49. Haase L, Wang M, Green E, Murphy C. Functional connectivity during recognition memory in individuals genetically at risk for Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. 2013 Mar; 34 (3): 530–42. DOI: 10.1002/hbm.21451. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22102296; PMCID: PMC3566346.

Статья поступила / Received 15.08.21

Получена после рецензирования / Revised 25.08.21

Принята к публикации / Accepted 30.08.21

## Сведения об авторах

**Струментова Елена Сергеевна**, аспирант кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова<sup>1</sup>. E-mail: lenavmeda@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2867-1223

**Лобзин Сергей Владимирович**, д.м.н., проф., зав. кафедрой и клиникой неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-3272-7293

**Лобзин Владимир Юрьевич**, д.м.н., проф. кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова<sup>1</sup>, профессор кафедры нервных болезней<sup>2</sup>, с.н.с. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы<sup>3</sup>. ORCID: 0000-0003-3109-8795

**Чистова Инга Викторовна**, к.м.н., ассистент кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0003-3307-0083

**Зуев Андрей Александрович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-6163-5718

**Ализаде Мехти Раиш олы**, врач-невролог клиники, ст. лаборант кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова<sup>1</sup>

**Зырянова Анна Александровна**, ординатор кафедры неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург

**Автор для переписки:** Струментова Елена Сергеевна. E-mail: lenavmeda@mail.ru.

**Для цитирования:** Струментова Е.С., Лобзин С.В., Лобзин В.Ю., Чистова И.В., Зуев А.А., Ализаде М.Р. о., Зырянова А.А. Нарушение обоняния при болезни Альцгеймера. *Медицинский алфавит*. 2021; (22): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-7-11>

## About authors

**Strumentova Elena S.**, post-graduate student at Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov<sup>1</sup>. E-mail: lenavmeda@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2867-1223

**Lobzin Sergey V.**, DM Sci, professor, head of Dept and Clinic of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-3272-7293

**Lobzin Vladimir Yu.**, DM Sci, professor at Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov<sup>1</sup>, professor at Dept of Nervous Diseases<sup>2</sup>, senior researcher at Dept of Neuroinfections and Organic Pathology of Nervous System<sup>3</sup>. ORCID: 0000-0003-3109-8795

**Chistova Inga V.**, PhD Med, assistant at Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0003-3307-0083

**Zuev Andrey A.**, PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-6163-5718

**Alizade Mekhli R. o.**, neurologist of Clinic, senior laboratory assistant at Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov<sup>1</sup>

**Zyryanova Anna A.**, resident of Dept of Neurology n.a. acad. S. N. Davidenkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Children's Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Strumentova Elena S. E-mail: lenavmeda@mail.ru.

**For citation:** Strumentova E.S., Lobzin S.V., Lobzin V. Yu., Chistova I.V., Zuev A.A., Alizade M.R.o., Zyryanova A.A. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Medical alphabet*. 2021; (22): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-7-11>