

УДК 612.86

## КОМПЛЕКСНЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2021 г. Е. В. Бигдай<sup>а, \*</sup>, В. О. Самойлов<sup>а</sup>, А. А. Синегубов<sup>а, б</sup>

<sup>а</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук,  
г. Санкт-Петербург, 199034 Россия

<sup>б</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова” Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
г. Санкт-Петербург, 197341 Россия

\*e-mail: bigday50@mail.ru

Поступила в редакцию 20.06.2020 г.

После доработки 30.09.2020 г.

Принята к публикации 02.11.2020 г.

В статье анализируются литературные данные, из которых следует, что функционирование обонятельной системы нарушается при шизофрении. Структурные и функциональные аномалии простираются от коры до периферического аппарата обонятельной сенсорной системы. Поскольку обонятельная сенсорная система анатомически наиболее тесно связана с височно-лимбическими и лобными долями, которые в наибольшей степени вовлечены в шизофрению и лежат в основе социальных, эмоциональных и когнитивных аномалий при данной патологии, исследования обоняния могут служить адекватным инструментом для оценки структурной и функциональной целостности данных патоморфологических нервных субстратов. Благодаря этой связи обонятельную дисфункцию можно использовать в качестве чувствительного индикатора как для ранней диагностики шизофрении, так и для дифференциальной диагностики, особенно у лиц с высоким генетическим риском заболевания. Особенный интерес представляет собой связь одного из ведущих патогенетических звеньев шизофрении – дефекта постнатального нейрогенеза – с формированием аномалий обонятельной системы. В последнее время в исследованиях шизофрении начала применяться биопсия обонятельного нейроэпителия, которая позволяет наблюдать молекулярные механизмы патогенеза заболевания в модельных культурах. Таким образом, обонятельный нейроэпителий может быть использован в качестве модели, которая позволяет не только облегчить идентификацию доклинических биомаркеров, но также связывать их с конкретными механизмами заболевания.

**Ключевые слова:** шизофрения, патофизиология, обоняние

**DOI:** 10.31857/S0301179821020028

### ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения – психическое расстройство (или группа психических расстройств) с полиморфной симптоматикой, характеризующееся постепенно нарастающими изменениями личности с негативными изменениями и различными по тяжести и выраженности продуктивными психопатологическими проявлениями. Шизофрения относится к десяти ведущим причинам инвалидности в мире. Так, в Отчете ВОЗ шизофрения входит в восьмерку заболеваний с самым высоким показателем инвалидизации в возрастной группе 15–44 лет. Более 60% больных шизофренией трудоспособного возраста являются инвалидами, в РФ эта цифра может достигать 265 тыс. чел. Суммарное бремя шизофрении в РФ составило 196.7 млрд рублей в 2009 году. Затраты на лечение составили 54 млрд рублей (27.5% бремени шизо-

френии), из которых 85% пришлось на больничное лечение. Социальные издержки связаны более чем на 90% с инвалидностью лиц трудоспособного возраста.

Одним из наиболее характерных клинических аспектов шизофрении является ее начало в раннем возрасте, сокращение продолжительности жизни на 20–30 лет. Кроме того, средний возраст поступления в дома престарелых на 15 лет раньше у пациентов с шизофренией по сравнению с общим населением (т.е. 65 лет против 80 лет), а риск поступления в дома престарелых почти в 4 раза выше у людей среднего возраста (40–64 года пациенты с шизофренией по сравнению с людьми того же возраста в общей популяции). В этом отчетливо проявляются признаки раннего старения. Olaoluwa O Okusaga [51] предложена теория, согласно которой ускоренное старение при ши-

зофрении обусловлено генерацией свободных радикалов в результате ослабления механизмов антиоксидантной защиты, повреждающих клетки и ткани. Полагают, что шизофрения является формой прогерии.

В настоящее время когнитивные расстройства признаны в качестве стержневых симптомов шизофрении [39]. Они обуславливаются нейроанатомическими и физиологическими аномалиями в лимбической коре, вентромедиальной височной доле, энторинальной коре, в передней поясной извилине, а также в гиппокампе, которые, как известно, играют важную роль в высших когнитивных функциях. Они обнаруживаются уже в первом психотическом эпизоде и выявляются также у не имеющих нарушений сиблингов [5, 10].

Из всех органов чувств обоняние наиболее тесно связано с этими нейроанатомическими областями. Поэтому структурные нарушения в них будут сопровождаться обонятельной дисфункцией, а при ослаблении обоняния, в свою очередь, ухудшается познавательная деятельность, рабочая память, развивается депрессия, изменяются эмоции [80]. Поскольку существует связь между потерей обонятельной функции и шизофренией, исследования обоняния могут быть хорошими инструментами для оценки структурной и функциональной целостности нервных субстратов, лежащих в основе когнитивных и эмоциональных нарушений, связанных с шизофренией, а, возможно, и предсказывать им, предупреждая о риске возможного заболевания [31, 56].

Следует отметить, что данные о нарушениях молекулярных и клеточных механизмов развития нервной ткани при шизофрении получают при изучении трупного материала, поскольку доступ к нейронам мозга затруднен или даже невозможен у живых пациентов. Необходимость в таких исследованиях привела к разработке методов получения биопсии обонятельного нейроэпителия живых пациентов [23], которая может быть надежно и безопасно использована в клинических испытаниях на людях [60]. Поэтому есть основания полагать, что периферический аппарат обонятельной сенсорной системы может быть мишенью исследований, расширяющей понимание лежащих в основе патологии шизофрении механизмов аномального развития мозга.

## 2. НЕЙРОАНАТОМИЯ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ

Обонятельная система обладает некоторыми особенностями, которые отличают ее от других сенсорных систем: она не имеет прямых проекций из обонятельной луковицы (ОЛ) в таламус [14, 38]. Обонятельные рецепторные нейроны — биполярные нейроны, аксоны которых формируют

немиелинизированные афферентные волокна, проходящие через решетчатую кость в полость черепа, где формируют нейропилы с дендритами митральных и пучковых клеток — гломерулы. Из ОЛ аксоны нейронов второго порядка посылают прямые проекции в ипсилатеральную пириформную и энторинальную кору, миндалину, гиппокамп и орбитофронтальную кору, а также через переднюю комиссуру к обонятельным кортикальным зонам в контрлатеральном полушарии, обеспечивая интеграцию обонятельных входов с левой и правой стороны [49].

Следовательно, ОЛ посылает прямые проекции от аксонов обонятельных нейронов к нейроанатомическим субстратам, которые вовлечены в шизофрению. Следует отметить, что обонятельный эпителий подвергается непосредственному воздействию окружающей среды, а, следовательно, только через два синапса между обонятельными рецепторами и вторичными корковыми и подкорковыми зонами, обонятельная система обеспечивает наиболее прямой доступ из окружающей среды к тем областям коры, которые повреждаются при шизофрении.

В отличие от других сенсорных систем, в обонятельной системе протекает нейрогенез на протяжении всей жизни. Обонятельный эпителий регенерирует приблизительно каждые 2–3 мес. Базальные стволовые клетки делятся, давая начало новым незрелым нейронам, которые мигрируют к поверхности эпителия. Эти клетки дифференцируются в зрелые рецепторные нейроны, которые проецируют новые аксоны в гломерулы ОЛ и формируют новые синапсы с нейронами-мишенями [3, 65]. С другой стороны, регенерация нейронов ОЛ обеспечивается клетками-предшественниками, мигрирующими из самого крупного у млекопитающих очага постнатального нейрогенеза — субвентрикулярной зоны [40].

Таким образом, обонятельная система предлагает беспрецедентную возможность наблюдать процессы нейрогенеза, роста нейритов и образования синапсов, которые больше не проявляются в какой-либо значительной степени в других областях мозга взрослого человека. Учитывая растущие клинические и посмертные данные, свидетельствующие о роли патологического нейрогенеза в патогенезе шизофрении, обонятельная система может иметь особые перспективы для понимания патогенеза данного расстройства.

Развитие обонятельной сенсорной системы начинается с 12, а заканчивается к 23 нед. эмбриональной стадии [8, 44]. Поэтому уже на ранних стадиях эмбрионального развития она подвержена внутриутробному влиянию вредных химических и физических факторов. Доказательством этому могут служить данные, полученные на крольчатах, подверженных гипоксии в утробе матери. Гипо-

ксические условия в период эмбрионального развития вызывали у новорожденных крольчат нарушения поведенческих реакций на обонятельный стимул, которые коррелировали с функциональными и структурными аномалиями в обонятельном эпителии, проявлявшимися в уменьшении количества зрелых обонятельных рецепторных нейронов, общего количества клеток и утолщении самого эпителия [20].

Таким образом, вредные химические и физические факторы уже на раннем эмбриональном этапе могут приводить к аномалиям развития обонятельной системы как в рецепторном аппарате, так и в центральных отделах обонятельной сенсорной системы, нарушая функцию распознавания запахов, обеспечивающую приспособление к окружающей среде и выживание вида. Вероятно, такие нарушения могут также играть роль в этиологии шизофрении. И можно предположить, что ранние аномалии развития в структуре, росте или функционировании обонятельных нейронов не только приводят к нарушению обонятельной функции, но также отражают аномалии развития нервной системы.

### 3. ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ОБОНЯНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Появляется все больше свидетельств того, что эндофенотипом шизофрении является обонятельная дисфункция. Полагают, что биологические основы обонятельной дисфункции могут дать ключ к патофизиологическим механизмам и в других областях мозга [7, 47, 50].

#### 3.1. Обонятельная чувствительность

Обонятельная чувствительность определяется по порогам обнаружения запаха, то есть по той минимальной концентрации запаха, которую способен обнаружить человек без его качественной оценки. Считается, что пороговый параметр отражает функцию рецепторного аппарата, не затрагивая центрального отдела обонятельной системы. Поэтому исследования остроты обоняния или порогов обнаружения больше фокусируются непосредственно на обработке обонятельной сенсорной информации, изолированной от когнитивных процессов. В связи с этим ослабление остроты обоняния связывают с ухудшением в периферическом отделе обонятельной сенсорной системы [75].

Показано, что у пациентов с шизофренией десятикратно увеличиваются пороги обнаружения запаха, а, следовательно, ослабляется обонятельная чувствительность [56]. Причем, у них она значительно ослаблена уже без приема лекарств, а

нейролептики еще больше усугубляют ухудшение функции рецепторных нейронов [23, 33, 64, 75].

#### 3.2. Способность идентифицировать запахи

Способность идентифицировать запахи тестируют с помощью различных стандартных обонятельных тестов, но чаще других используют UPSIT — University of Pennsylvania Smell Identification Test [19]. Этот обонятельный тест позволяет обнаружить связь между обонянием и нейропсихологическими нарушениями и может служить показателем церебральной целостности [27]. При этом ослабление в способности идентифицировать запахи, в отличие от обонятельных порогов, отражает нарушения центрального аппарата обонятельной сенсорной системы, связанного с когнитивными функциями, памятью и эмоциями [47]. Поэтому применение этого доступного метода обонятельного тестирования может быть неинвазивным и недорогим методом оценки патологии головного мозга [58].

Как показывает анализ литературы, при шизофрении способность идентифицировать запахи ослаблена, что свидетельствует об ослаблении обонятельной памяти. Этот показатель специфически характеризует именно шизофрению, поскольку степень нарушения относительно умеренная по сравнению с таковой при болезни Гентингтона, Альцгеймера, Паркинсона и Корсакова, при которых нейропатология и слабоумие более выражено, а позитивные симптомы психоза — менее [6]. У пациентов с шизофренией, проявляющих снижение способности идентифицировать запахи, затронуты центральные отделы обонятельного анализатора, о чем свидетельствуют более глобальные когнитивные нарушения у них. Причем этот дефицит обоняния распространяется на приятные запахи в большей степени, чем на неприятные. Полагают, что ассоциация с приятными запахами является результатом более высокой степени невропатологии и, следовательно, более низкого глобального когнитивного функционирования у пациентов с трудностями обработки гедонистических характеристик запахов [31]. Таким образом, степень ослабления способности идентифицировать запахи дает основание для суждения о степени нарушения когнитивных функций у пациентов с шизофренией. С этими результатами согласуются данные Yilmaz [79]. Они показали, что дефицит идентификации у пациентов с шизофренией имеет высокую корреляцию с длительностью заболевания и со степенью негативных симптомов. Больные характеризуются слабой реакцией на эмоциональные стимулы и сниженной гедонистической реакцией на пахучие раздражители, особенно на приятные запахи, что, по-видимому, свидетельствует о специфическом дефиците в выявлении приятных запахов у

пациентов с шизофренией. Эти исследования показали, что нарушение не связано с использованием нейролептиков, открытой психопатологией и курением и чаще встречается у мужчин, чем у женщин.

Тестирование способности к идентификации запахов у 22 пациентов с сверхвысоким риском развития психоза выявило значительное ухудшение способности к обонятельной идентификации, что, по мнению Brewer et al., является преморбидным маркером перехода к шизофрении, так как проявляется в начале заболевания и не объясняется действием лекарств. Эти нарушения обоняния определялись только у субъектов с последующим развитием шизофрении, а не других психотических расстройств [9].

Таким образом, литературные данные позволяют сделать вывод о том, что существует функциональная корреляция между обонянием и шизофренией, и характеристика ослабления способности идентифицировать запахи может оказаться неинвазивным и недорогим методом оценки патологии головного мозга [58]. Atanasova et al. представляет обоняние в качестве потенциально когнитивного маркера психотических заболеваний [2]. Однако, несмотря на растущий интерес к обонятельным аномалиям у пациентов с шизофренией, в литературе не удалось найти работ, посвященных связи между специфическими нарушениями обоняния у пациентов с шизофренией (т.е. способность идентифицировать и дискриминировать запахи, остроту обоняния) с различными проявлениями симптомов этого заболевания. Учитывая предполагаемые различия в нейроанатомических представительствах для этих различных обонятельных функций, можно ожидать, что они будут дифференциально нарушены при расстройстве. Это, в свою очередь можно использовать для дифференциальной диагностики шизофрении.

Встает вопрос: могут ли обонятельные аномалии, наблюдаемые при шизофрении, быть генетически опосредованы? Посредством этого же UPSIT теста Корала et al. оценивали обонятельную идентификационную способность у выходцев из семей с семейной шизофренией с проявлениями психотических расстройств и без них. Оказалось, что у членов семьи без проявлений психических расстройств показатели были лучше, чем у членов семьи с психическими расстройствами, но хуже, чем в контроле. На основании результатов своего исследования авторы пришли к заключению, что обонятельный дефицит может накапливаться в семьях с шизофренией и это может свидетельствовать о генетической предрасположенности к психозу [35].

В другой работе Корала et al. изучали потенциальную роль генетического фактора обонятель-

ной дисфункции, оценивая 12 пар монозиготных близнецов, дискордантных по шизофрении, и сопоставляли с 12 здоровыми, того же пола и возраста. Обонятельная функция определялась с использованием стандартного UPSIT теста. Результаты исследования выявили пониженную способность идентифицировать запахи у монозиготных близнецов и позволили прийти к заключению, что церебральной дисфункции могут способствовать генетические факторы, которые можно оценивать по способности к обонятельной идентификации [34]. Эти данные подтверждаются и в исследовании Roalf et al. [57].

Таким образом, из анализа литературы можно заключить, что обонятельные аномалии, наблюдаемые при шизофрении, генетически опосредованы.

Рассмотренные выше примеры свидетельствуют об ослаблении способности к идентификации запахов, а, следовательно, когнитивных функций и снижении интеллекта при шизофрении у взрослых. Важным является исследование нарушения этой функции у подростков с ранним психозом. Corcoran et al. изучали обонятельную дисфункцию у подростков с ранним психозом в возрасте 11–17 лет и выявили ослабление идентификационной способности, сильнее всего связанное с негативными симптомами и снижением интеллекта. Следовательно, снижение способности идентифицировать запахи является характеристикой раннего психоза, и этот показатель может быть полезен в прогностических целях [13].

### *3.3. Диагностическая специфичность*

В области нейропсихиатрии показана связь обоняния с такими нейродегенеративными расстройствами, как болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз [43, 36] медиальные области височных долей, которые получают афференты из обонятельной луковицы, раньше других вовлекаются в характерную невропатологию этого расстройства, ослабление обонятельной функции может быть ранним индикатором начала заболевания до развития клинически наблюдаемой потери памяти [42, 78].

Вопрос о диагностической специфичности или ее отсутствии гораздо менее определен в отношении основных психических расстройств. Было проведено всего несколько исследований обоняния при аффективных расстройствах, но их данные противоречивы.

Приведенные выше данные о том, что обонятельные нарушения во время продромальной фазы в значительной степени предсказывают последующий диагноз шизофрении, подтверждают предположение о том, что обонятельная дис-

функция может быть специфическим маркером предрасположенности к заболеванию.

Тем не менее, важно подчеркнуть, что все эти выводы были основаны на поведенческих показателях, которые основаны на сотрудничестве субъекта, его мотивации, внимании и когнитивных способностях. Таким образом, остается неясным, означает ли обонятельный дефицит первичное нарушение в обонятельном нервном субстрате или это просто отражение более диффузного когнитивного или аффективного нарушения.

Следует отметить, что приведенные выше исследования не включали структурные или физиологические оценки целостности обонятельной системы. Поэтому важно рассмотреть нейробиологические данные, подтверждающие специфические нарушения в каждом из 3 компонентов обонятельной системы – центральном, проводящем и периферическом отделах.

#### 4. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ

##### 4.1. Структурные аномалии обонятельной коры

Было проведено огромное количество исследований с использованием количественной магнитно-резонансной томографии (МРТ) при шизофрении. В фокусе данных исследований были преимущественно области височной доли, в том числе верхняя височная извилина, гиппокамп и миндалина. Интерес к этим конкретным регионам проистекает из их связи с речевой, когнитивной памятью и аффективными симптомами, которые характерны для шизофрении. В свою очередь, обонятельная сенсорная система анатомически наиболее тесно с ними связана. Полагают, что обонятельные нарушения опосредованы теми же нейробиологическими механизмами, которые лежат в основе отличительных характеристик симптомов шизофрении [56]. Локализация обонятельных сетей в префронтальной коре делает их особенно уязвимыми для aberrантных процессов развития нервной системы, которые, как считается, участвуют в патогенезе шизофрении [31].

Анатомически, только два синапса отделяют обонятельную луковицу – первое реле обработки запаха – от зубчатой извилины гиппокампа [42]. Как полагают Dahmani et. al. [17], эволюция обоняния шла параллельно с развитием навигации, а, следовательно, пространственной памяти. В связи с этим, способность идентифицировать запахи и пространственная память связаны такими перекрывающимися областями мозга, как орбитофронтальная кора и гиппокамп, которые имеют свои корни в параллельной эволюции обонятельной и гиппокампальной систем.

Патоморфоз шизофрении включает в себя аномалии в области височно-лимбических и лоб-

ных долей [62]. Эти же отделы головного мозга ответственны за специфические психофизические характеристики обоняния. Контрвзаимодействие сенсорного и лимбического отделов участвует в процессе консолидации памяти [42]. Они связаны с аффективными и мнестическими функциями, которые в основном нарушаются при шизофрении [67]. Было постулировано, что обоняние может использоваться для оценки обусловленных болезнью когнитивных и эмоциональных нарушений [53]. Более того, некоторые исследователи обонятельную дисфункцию связывают с прогрессированием заболевания.

У больных шизофренией развиваются генерализованные нарушения в лобных долях. Такое заключение было основано на результатах, полученных посредством комбинации позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с обонятельным тестированием с помощью UPSIT [59]. В недавних исследованиях обнаружена положительная корреляция между обонятельной дисфункцией и особенностями мозга, выявленными нейровизуализационными методами у лиц, входящих в группу риска [32].

Schecklmann et al. указали, что специфические изменения обонятельной функции особенно характерны для расстройств с дофаминергической патологией (например, аутизм и шизофрения) [30, 61]. Как известно, дофаминергические интернейроны модулируют обнаружение и распознавание запаха через D2 рецепторы. Предположили, что потеря D2 рецепторов обуславливается заметной потерей митральных клеток, чьи дендриты в гломерулах преимущественно экспрессируют эти рецепторы. Поэтому это важный дофаминергический путь, возможно, является ключом к изучению обоняния при психоневрологических расстройствах. Аномалии в дофаминергической нейротрансмиссии, как полагают, играют роль в патофизиологии шизофрении, связанной с дисфункцией обоняния, что в свою очередь приводит к снижению синаптической эффективности в обонятельной луковице у пациентов с шизофренией [21].

В отличие от других сенсорных путей, обонятельный путь обходит ствол мозга и непосредственно входит в обонятельную луковицу, далее посылая проекции на латеральный обонятельный тракт и переднюю и заднюю грушевидные кортикальные слои. У людей задняя грушевидная кора в височной доле была выделена для кодирования категориального восприятия запахов [29] в то время как передняя грушевидная кора в лобной доле чувствительна к контролю внимания более высокого порядка [4].

С помощью ПЭТ было показано, что при шизофрении дисфункция обонятельных ощущений

связана с левой передней корой, смежной со скорлупой, и левой нижней лобной извилиной [55].

Способность к идентификации запахов и пространственная память вовлекают в обработку информации перекрывающиеся области мозга, которые включают орбитофронтальную кору и гиппокамп, который участвует в механизмах формирования эмоций, консолидации памяти, пространственной памяти [17]. По результатам структурной магнитно-резонансной томографии и посмертных исследований анатомические дефекты гиппокампа проявлялись в уменьшении его объема, плотности и ориентация его клеток и деформации формы. Все эти дефекты обнаруживались уже в первом психотическом эпизоде, а также у братьев- и сестер-пробандов без психических расстройств, у лиц с риском развития шизофрении. Посмертный анализ молекулярных маркеров зрелости нейронов в зубчатой извилине выявил снижение числа зрелых нейронов в ней в мозге пациентов с шизофренией и биполярным расстройством. Считают, что именно этим обусловлены когнитивные нарушения у пациентов с шизофренией [5].

Вместе с тем, все большее число исследований в настоящее время изучает энторинальную кору (область Бродмана, 28), которая функционирует как критическое реле между гиппокампом и ассоциативными областями коры и также получает прямые афферентные входные сигналы из обонятельной луковицы. В работе Pearlson et al., 46 пациентов с шизофренией сравнивали с 60 пациентами с нормальным контролем и 27 пациентами с биполярным синдромом при двусторонних МРТ измерениях объема этой области мозга. Анализ результатов выявил уменьшение объема энторинальной коры при шизофрении [54].

В работе Turetsky et al. регистрировали электрофизиологические реакции у 21 пациента с шизофренией посредством регистрации потенциалов, вызванных обонятельными стимулами. Анализ полученных данных привел к заключению о физиологических нарушениях в первичной обонятельной коре, лежащих в основе ослабления поведенческой обонятельной реакции у пациентов с шизофренией. По мнению авторов, понимание природы таких физиологических обонятельных нарушений может помочь понять основную невропатологию этого расстройства [70].

Обследование 19 пациентов мужского пола с шизофренией и 19 контрольных мужчин посредством трехмерного морфометрического протокола для анализа МРТ изображений высокого разрешения выявило, что у пациентов медиальные объемы височной доли меньше по сравнению с контролем [63].

Чтобы установить связь между обонятельными нарушениями и региональными нарушениями го-

ловного мозга при шизофрении, сопоставляли данные, полученные на 38 пациентах посредством МРТ и поведенческого тестирования обоняния и памяти. Оценка полученных результатов показала, что у пациентов с шизофренией уменьшен объем периринальной коры, что коррелировало со снижением обонятельной чувствительности, определяемой по уровню обонятельных порогов обнаружения запахов [71]. Таким образом, авторам удалось доказать, что у пациентов с шизофренией уменьшается объем коры в областях мозга, которые получают прямые афференты из обонятельной луковицы. При этом поведенческие обонятельные нарушения связаны со структурными аномалиями мозга в этих регионах.

Crespo-Facorro et al. изучали морфологию коры височной области и взаимосвязь этих показателей с клиническими характеристиками височного отдела, который является важным компонентом паралимбической цепи, у 30 пациентов контрольной группы и 30 пациентов с шизофренией. У пациентов с шизофренией было выявлено уменьшение объема этой области мозга, которое коррелировало с тяжестью неорганизованных и психотических симптомов [15].

Таким образом, из анализа литературы следует, что обонятельными нарушениями и региональные нарушения головного мозга при шизофрении связаны между собой.

#### 4.2. Обонятельная луковица

Патоморфологический субстрат обонятельной дисфункции при шизофрении может лежать в обонятельной луковице, в гломерулы которой проецируется аксон от обонятельной клетки, экспрессирующей специфический рецептор. Поэтому обонятельные гломерулы, связанные с разными рецепторными нейронами, воспринимающими различные запахи, образуют своеобразную карту запахов в обонятельной луковице; причем каждый обонятельный клубочек может распознавать пахучие молекулы с определенными структурными свойствами [76].

Обнаружено, что при шизофрении объем обонятельной луковицы меньше. По данным МРТ обонятельная луковица у больных в среднем на 23% меньше, чем в контрольной группе [68]. Объем луковицы в независимой выборке пациентов, а также выборке незатронутых родственников первого уровня подтвердили двустороннее уменьшение объема луковицы у пациентов с шизофренией и членов их семьи с повышенным риском, но с той разницей, что у них наблюдалось уменьшение объема правой, а не левой, обонятельной луковицы [69]. Наличие патологии этого отдела обонятельной сенсорной системы у членов семьи подтверждает гипотезу о генетически опосредованном

факторе предрасположенности, влияющем на первичные сенсорные компоненты обонятельной системы. По мнению авторов исследования, ограничение дефицита правой луковицы у родственников может быть связано с тем, что правое полушарие лучше приспособлено для обработки обонятельных сигналов, чем левое. И эта функциональная асимметрия, по-видимому, распространяется на уровень луковицы. Поэтому развитие правой луковицы может быть более восприимчивым к нарушениям развития или генетическому вмешательству. Полагают, что причиной уменьшения объема обонятельной луковицы может быть снижение активности обонятельных рецепторных нейронов или входов, необходимых для выживания бульбарных интернейронов [41].

Опосредованным доказательством этому могут служить данные, полученные с использованием иммуногистохимии для измерения уровня белков, экспрессируемых в клубочках обонятельной луковицы. Согласно им, при шизофрении нарушается синаптическая передача между обонятельным эпителием и обонятельной луковицей. А это, в свою очередь, что может сказываться на нормальном функционировании обонятельных рецепторных клеток, поскольку исследования бульбоэктомизированных грызунов показали, что наличие обонятельной луковицы необходимо для выживания нейронов обонятельных рецепторов [56].

Egbujo et al. подтвердили эти результаты с помощью иммуногистохимии 13 посмертных образцов обонятельной луковицы от пациентов с шизофренией, оценивая гломерулярную экспрессию пре- и постсинаптических белков, которые участвуют в целостности и функции синапсов. По сравнению с контролем, в гломерулах больных обнаружили значительное снижение трех пресинаптических белков, которые играют решающую роль в везикулярном транспорте глутамата – синапсин Iа, синаптофизин и SNAP-25 и двух постсинаптических белков, необходимых для формирования шипиков и передачи глутаматергических сигналов – спинофилин и PSD-95. Эти данные предоставляют молекулярные доказательства снижения эффективности синапсов в обонятельной луковице, которые могут представлять синаптический механизм, лежащий в основе обонятельной дисфункции при шизофрении [21].

Однако не только эти механизмы участвуют в формировании морфологических изменений в обонятельной луковице при шизофрении. У взрослых млекопитающих нейрогенез в нормальных условиях ограничивается только двумя областями: субгранулярной зоной (SGZ) зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярной зоной (SVZ). Возможность постнатального нейрогенеза в других областях мозга остается спор-

ным [40]. Turetsky et al. постулировали, что обонятельная система предлагает беспрецедентную возможность наблюдать процессы дифференцировки нейронов и синаптогенеза, которые больше не проявляются в других областях мозга взрослого человека [74].

Было высказано предположение, что часть особенностей строения головного мозга у больных шизофренией есть результат прерванной миграции нейронов, которые не смогли направиться в свой соответствующий кортикальный слой во время развития и в большом количестве скапливались в областях белого вещества, с чем также связано уменьшение объема обонятельной луковицы [77]. Полагают, что к нарушению миграции нейронов при шизофрении приводит неправильная организация цитоскелета, что вызывает ослабление межклеточного взаимодействия и взаимодействия мигрирующих нейронов с внеклеточным матриксом. Доказательством этому служат исследования клеток и тканей, полученных от пациентов с шизофренией, в которых обнаружили нарушение клеточной адгезии и подвижности, а также клеточных процессов, модулирующих миграцию клеток, в которой важную роль играют белки цитоскелета [66].

В обонятельную, как и в другие сенсорные системы, кроме центрального аппарата входят проводящие пути. Глубина обонятельной борозды непосредственно связана с эмбриональным развитием как обонятельной системы, так и коры головного мозга и является опосредованным показателем развития обонятельных трактов. Анализ фотографий 507 препаратов мозга и еще 207 серийных срезов от детей в возрасте от 10 до 44 нед. беременности позволил сделать вывод о том, что она развивается в связи с проекцией обонятельного тракта из обонятельной луковицы в обонятельную кору и, по-видимому, зависит от целостности этого афферентного волоконного тракта для его собственного развития [12]. Показано, что у пациентов с диагнозом “шизофрения” развивается аномалия глубины обонятельной борозды [16]. Следовательно, при шизофрении наблюдаются нарушения проводящей системы мозга и, вероятно, глубина обонятельной борозды может быть патогномичным маркером аномального развития как переднего мозга, так и обонятельных сенсорных афферентов в течение первой половины беременности.

#### 4.3. Полость носа

Полость носа представляет собой вспомогательный аппарат периферического отдела обонятельной сенсорной системы. Для его морфологической и функциональной характеристики используют акустическую ринометрию. Используя этот подход, были обнаружены структурные ано-

малии, которые могут представлять специфические маркеры эмбриологического нарушения морфогенеза, лежащие в основе шизофрении. Для этого у 40 пациентов с шизофренией и 24 здоровых мужчин измеряли объема носа и выявили, что пациенты имели меньшие объемы задней носовой области, чем добровольцы из контрольной группы, что, по-видимому, отражает специфическую аномалию развития черепа. Такая аномалия может представлять собой один из факторов предрасположенности человека к последующей патологии [48]. В последующем, было выявлено, что данная стигма дисэмбриогенеза является гендер-специфичной [72].

Таким образом, поскольку полость носа развиваются вместе с небом и вентральным передним мозгом, и время развития полости носа совпадает с критическим периодом относительно развития шизофрении [24], строение полости носа представляет собой простой маркер эмбриологического нарушенного морфогенеза, способствующего шизофрении.

## 5. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АНОМАЛИИ

### 5.1. Обонятельная кора

Результаты структурной визуализации подтверждаются физиологическими исследованиями обработки обонятельной сенсорной информации, проводящимися посредством вызванных потенциалов с высоким временным разрешением, с помощью которых анализируют физиологические реакции на ранние облигатные афферентные ответы и более поздние контекстуальные процессы. Результаты позволяют получить доказательства того, что функциональная целостность афферентной обонятельной системы нарушается на уровне коры.

Применяя эту методологию к изучению шизофрении, Turetsky et al. впервые охарактеризовали физиологический ответ вызванного обонятельного потенциала у 21 пациента и 20 здоровых контрольных добровольцев. Аномалии данных физиологических показателей были непосредственно связаны с психофизическими показателями: амплитуда N1, которая отражает активность первичной обонятельной коры, коррелировала с повышением обонятельных порогов обнаружения запаха; амплитуда P2, которая отражает вторичные сенсорные интегративные процессы, была связана с нарушением идентификации запаха [70].

### 5.2. Обонятельный нейроэпителий

Из выше сказанного следует, что обонятельный нейроэпителий тесно связан с важными лимбическими и нейроэндокринными областями головного мозга. Для функционирования обоня-

тельной луковицы, принимающей информацию от обонятельных рецепторных нейронов, необходимо нормальное состояние обонятельного эпителия [56]. Однако в нем выявлено снижение активности обонятельных нейронов, которое не обнаруживается в фибробластах тех же пациентов [22], и эти изменения в обонятельном нейроэпителии коррелируют с признаками, характерными для шизофрении [33]. Эти данные косвенно указывают на измененное состояние обонятельных сенсорных нейронов.

Одним из методов объективного анализа функционального состояния обонятельных клеток является, как известно, регистрация электроольфактограммы (ЭОГ), генерируемая в результате деполяризации обонятельных рецепторных нейронов. Функциональной характеристикой обонятельного нейроэпителия служит вызванный обонятельным раздражителем потенциал. При этом амплитуда локальных ответов ЭОГ зависит не только от концентрации раздражителя, но и от плотности зрелых обонятельных рецепторов в точке регистрации [18].

В исследовании 21 пациента с шизофренией и 18 субъектов контрольной группы у пациентов были зарегистрированы аномально большие ответы на ЭОГ, не коррелирующие с клинической симптоматикой, дозировкой антипсихотических препаратов или курением [73]. Результаты электрофизиологических исследований демонстрируют, что нейрофизиологические нарушения при шизофрении не ограничиваются корковыми и подкорковыми структурами, а включают и периферические сенсорные нейроны.

Электрическая активность обонятельного эпителия, как говорилось выше, связана с количеством зрелых рецепторных нейронов, экспрессирующих специфические к одоранту обонятельные молекулярные рецепторы на своей мембране.

Так, Pantazopoulos et al. у пациентов с шизофренией в обонятельном нейроэпителии выявили клеточные и молекулярные аномалии. В частности, в обонятельных сенсорных нейронах снижена экспрессия хондроитин сульфат протеогликанов (CSPG), ключевых компонентов внеклеточного матрикса, имеющих большое значение для патофизиологии шизофрении. Учитывая роль CSPG в дифференцировке клеток в сенсорном эпителии, авторы предположили, что измененная экспрессия CSPG может способствовать нарушению регуляции линии обонятельных рецепторных нейронов, приводящую к уменьшению числа зрелых рецепторных клеток [52].

В результате плотность и относительная доля незрелых нейронов в ольфакторном эпителии повышается, а базальных клеток — понижается. Причем эти эффекты не являются результатом лечения, поскольку проявлялись наиболее замет-



но у пациентов, которые в течение 1 месяца или более 1 года не получали антипсихотических средств. Такое нарушение нейрональной дифференцировки обонятельного нейроэпителия может обуславливать и нарушения порогов восприятия и нарушения обонятельной идентификации, наблюдаемые при шизофрении [33]. Подтверждением сказанному служат иммуногистохимические исследования на посмертных препаратах обонятельного эпителия 13 пожилых людей с шизофренией и 10 здоровых лиц. Соотношение базальные/незрелые постмитотические/дифференцированные клетки (по p75NGFR, GAP43 и OMP соответственно) у больных было сильно сдвинуто влево, с преобладанием малодифференцированных клеток [6].

Выявленные изменения нейрональной дифференцировки в нейроэпителии у пациентов с шизофренией, сопровождающейся уменьшением числа зрелых клеток, коррелировали с изменениями вызванных потенциалов в ЭОГ. Полагают, что эта дисрегуляция является неотъемлемой частью обонятельной дисфункции при шизофрении [7].

Известно, что только зрелые обонятельные клетки экспрессируют специфические молекулярные рецепторы, способные взаимодействовать с одорантом [68]. Вместе с тем, абсолютное количество клеток у больных не уменьшается. Вероятно, высокую амплитуду ЭОГ, регистрируемую у пациентов с шизофренией, можно объяснить тем, что количество нейронов, которые реагируют на конкретный запах, увеличивается, даже если абсолютное количество зрелых нейронов – нет.

Таким образом, повышенная по сравнению с контролем амплитуда ЭОГ, коррелирующая с аномальной пролиферацией или созреванием предшественников обонятельных нейронов, свидетельствует о разрегулировании процессов неврологического развития обонятельного эпителия при шизофрении. Следовательно, наблюдение за повышенной амплитудой ЭОГ может отражать измененный клеточный состав рецепторного аппарата обонятельной сенсорной системы.

Возможна и другая причина высокой электрической активности обонятельного эпителия при шизофрении, обусловленная высокой степенью деполяризации отдельных обонятельных рецепторных клеток в ответ на действие одоранта, вероятно, из-за неправильной регуляции механизмов ольфакторной сигнальной трансдукции. Как известно, рецепция одорантов начинается с взаимодействия пахучей молекулы с молекулярным рецептором, локализованным в мембране обонятельных жгутиков и сопряженным с  $G_{olf}$ -активирующими последующие компоненты сигнального пути [11]. Показано, что в обонятельных клетках

изменяется сопряжение рецептора с  $G_{olf}$  и его регуляция при шизофрении [7].

Вторым ключевым вторичным посредником обонятельной рецепции является цАМФ. Как полагают, механизмом высокой амплитуды локального ответа ЭОГ может служить повышенная концентрация цАМФ в обонятельных нейронах. Известно, что в ответ на действие одорантов в цитозоле обонятельных клеток повышается его концентрация, открываются циклонуклеотид-зависимые каналы для входа ионов кальция, в результате чего генерируется рецепторный потенциал [45]. Чем выше содержание цАМФ, тем больше амплитуда рецепторного потенциала, лежащего в основе ЭОГ. Внутриклеточная концентрация этого посредника зависит от активации аденилатциклазы III, сопряженной с  $G_{olf}$ -белком. Следовательно, в результате измененной активности второго компонента обонятельной трансдукции ( $G_{olf}$ -белка) нарушается регуляция вторичного посредника цАМФ при шизофрении, который может служить маркером этого психиатрического расстройства [75].

Другим механизмом регуляции этого мессенджера является модуляция активности фосфодиэстеразы, фермента, понижающего концентрацию цАМФ в цитозоле. Сам фермент регулируется белком DISC1, снижающим активность PDE4B [47]. Поэтому изменения количества или функции белка DISC1 может модулировать уровень цАМФ.

Таким образом, структурные и функциональные нарушения, лежащие в основе обонятельной дисфункции при шизофрении, охватывают все отделы обонятельной сенсорной системы от рецепторного до центрального аппаратов. Они проявляются в клеточных аномалиях, связанных с цитогенезом, иницирующими дефекты клеточной пролиферации и дифференцировки. С ними связано неполноценное формирование синапсов. Дисфункция обоняния при шизофрении обуславливается также и молекулярными аномалиями, приводящими к дисрегуляции специфических механизмов сигнальной трансдукции как в нейронах центральной нервной системы, так и в периферических рецепторных нейронах.

### 5.3. Биопсия обонятельного нейроэпителия

Обнаружение данного комплекса аномалий в сочетании с уникальными особенностями обонятельных сенсорных нейронов подтолкнуло к новому направлению исследований – применению биоптатов обонятельного нейроэпителия в качестве модельной ткани для исследования патогенеза, тестирования препаратов и разработки методов лабораторной диагностики шизофрении. Уникальность их состоит в том, что они являются единственным пролиферирующим в течении

всей жизни и доступным для биопсии источником клеток нейронального происхождения. Можно выделить два ключевых преимущества данного подхода – возможность функционального анализа и отсутствие генетического репрограммирования в процессе культивации, что отличает его от прочих методов [25]. Данный подход к исследованию ранее был детально рассмотрен в иностранной [25, 37] и отечественной литературе [1].

*In vitro* клетки-предшественники, полученные из обонятельного эпителия, могут дифференцироваться несколькими путями [28], позволяя получать как дифференцированные клетки, сходные со зрелыми обонятельными нейронами, так и низкодифференцированные клетки-предшественники типа нейросфер. Аномалии в подобных культурах от больных шизофренией затрагивают практически все клеточные функции, но наиболее широко представлены в области регуляции апоптоза, клеточного дыхания и миграции клеток [37].

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014–2020 годы (ГП-14, раздел 63).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голимбет В.Е., Крюков А.И., Костюк Г.П., Арзамасов С.Г., Царякин Г.Ю. Обонятельный нейроэпителий как модель для исследования молекулярных механизмов шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2018. № 6. С. 111–114.
2. Atanasova B. et al. Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008. V. 32(7). P. 1315–25.
3. Abrous D.N., Koehl M., Le Moal M. Adult neurogenesis. P. from precursors to network and physiology // *Physiol. Rev.* 2005. V. 85(2). P. 523–69.
4. Anderson A.K. et al. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction // *Nat. Neurosci.* 2003. V. 6. P. 196–202.
5. Arnold S.E., Rioux L. Challenges, status, and opportunities for studying developmental neuropathology in adult schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2001. V. 27(3). P. 395–416.
6. Arnold S.E. et al. Dysregulation of olfactory receptor neuron lineage in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001. V. 58(9). P. 829–35.
7. Borgmann-Winter K.E. et al. Altered G Protein Coupling in Olfactory Neuroepithelial Cells From Patients With Schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2016. V. 42(2). P. 377–85.
8. Bossy J. Development of olfactory and related structures in staged human embryos // *Anat. Embryol (Berl.)*. 1980. V. 161(2). P. 225–36.
9. Brewer W.J. et al. Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2003. V. 160(10). P. 1790–4.
10. Buchanan T.W., Tranel D., Adolphs R. A specific role for the human amygdala in olfactory memory // *Learn Mem.* 2003. V. 10(5). P. 319–25.
11. Cabrera-Vera T.M. et al. Insights into G protein structure, function and regulation // *Endocrine Rev.* 2003. V. 24(5). P. 765–781.
12. Chi J. G., Dooling E.C., Gilles F.H. Gyrar development of the human brain // *Ann. Neurol.* 1977. V. 1. P. 86–93.
13. Corcoran C., et al. Olfactory deficits, cognition and negative symptoms in early onset psychosis // *Schizophr. Res.* 2005. V. 80(1). P. 95–106.
14. Courtiol E., Wilson D.A. Thalamic olfaction. P. characterizing odor processing in the mediodorsal thalamus of the rat // *J. Neurophysiol.* 2014. V. 111(6). P. 1274–85.
15. Crespo-Facorroa B. et al. Temporal pole morphology and psychopathology in males with schizophrenia // *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 2004. V. 132. P. 107–115.
16. Cunningham A.M., Manis P.B., Reed R.R., Ronnet G.V. Olfactory receptor neurons exist as distinct subclasses of immature and mature cells in primary culture // *Neurosci.* 1999. V. 93(4). P. 1301–1312.
17. Dahmani L. et al. An intrinsic association between olfactory identification and spatial memory in humans // *Nature Comm.* 2018. V. 9. P. 4162.
18. Daval G., Leveteau J., Macleod P. Analyse topographique de l'electro-olfactogramme chez la grenouille // *J. Physiol. (France)*. 1980. V. 76(6). P. 559–567.
19. Doty R.L., Shaman P., Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. P. a standardized microencapsulated test of olfactory function // *Physiol. Behav.* 1984. V. 32(3). P. 489–502.
20. Drobyshevsky A. et al. Antenatal insults modify newborn olfactory function by nitric oxide produced from neuronal nitric oxide synthase // *Exp. Neurol.* 2012. V. 237(2). P. 427–34.
21. Egbujo C.N. et al. Molecular evidence for decreased synaptic efficacy in the postmortem olfactory bulb of individuals with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2015. V. 168. P. 554–562.
22. English J.A. et al. Reduced protein synthesis in schizophrenia patient-derived olfactory cells // *Transl. Psychiatry.* 2015. V. 5. e663.
23. Faigle R., Song H. Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1830(2). P. 2435–48.
24. Gallagher B.J., McFalls J.A., Jones B.J., Pisa A.M. Prenatal illness and subtypes of schizophrenia. P. the winter pregnancy phenomenon // *J. Clinical. Psychol.* 1999. V. 55. P. 915–922.
25. Gamo N.J., Sawa A. Human stem cells and surrogate tissues for basic and translational study of mental disorders // *Biological Psychiatry.* 2015. V. 75(12). P. 918–919.
26. Godoy C.L. et al. Olfaction in neurologic and neurodegenerative niseases. P. a literature review // *Arch. Otorhinolaryngol.* 2015. V. 19. P. 176–179.

27. *Goette W.F., Werry A.E., Schmitt A.L.* The relationship between smell identification and neuropsychological domains: Results from a sample of community-dwelling adults suspected of dementia // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2018. V. 40(6). P. 595–605.
28. *Gong Q.* Culture of mouse olfactory sensory neurons // *Current Protocols in Neuroscience.* 2012. Unit 3.24.
29. *Howard J.D. et al.* Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex // *Nat. Neurosci.* 2009. V. 12. P. 932–938.
30. *Hsia A.Y., Vincent J.D., Lledo P.M.* Dopamine depresses synaptic inputs into the olfactory bulb // *J. Neurophysiol.* 1999. V. 82(2). P. 1082–5.
31. *Kamath V., Bedwell J.S., Compton M.T.* Is the odour identification deficit in schizophrenia influenced by odour hedonics? // *Cogn. Neuropsychiatry.* 2011. V. 16(5). P. 448–60.
32. *Kamath V. et al.* Olfactory processing in schizophrenia, non-ill first-degree family members, and young people at-risk for psychosis // *World J. Biol. Psychiatry.* 2014. V. 15(3). P. 209–18.
33. *Kiparizoska S., Ikuta T.* Disrupted Olfactory Integration in Schizophrenia: Functional Connectivity Study // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017. V. 20(9). P. 740–746.
34. *Kopala L.C. et al.* Olfactory function in monozygotic twins discordant for schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 1998. V. 155. P. 134–136.
35. *Kopala L.C. et al.* Impaired olfactory identification in relatives of patients with familial schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2001. V. 158(8). P. 1286–90.
36. *Kovács T.* Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders // *Ageing Research Reviews.* 2004. V. 3. P. 215–232.
37. *Lavoie J., Sawa A., Ishizuka K.* Application of olfactory tissue and its neural progenitors to schizophrenia and psychiatric research // *Curr. Opin. Psychiatry.* 2017. V. 30(3). P. 176–183.
38. *Leinwand S.G., Chalasani S.H.* Olfactory networks: from sensation to perception // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2011. V. 21(6). P. 806–11.
39. *Liddle P.F.* Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction // *Psychol. Med.* 1987. V. 17(1). P. 49–57.
40. *Lim D.A., Alvarez-Buylla A.* The Adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016. V. 8(5). P. a018820.
41. *Mandairon N., Jourdan F., Didier A.* Deprivation of sensory inputs to the olfactory bulb up-regulates cell death and proliferation in the subventricular zone of adult mice // *Neurosci.* 2003. V. 119. P. 507–516.
42. *Martin C., Beshel J., Kay L.M.* An olfacto-hippocampal network is dynamically involved in odor-discrimination learning // *J. Neurophysiol.* 2007. V. 98(4). P. 2196–205.
43. *Martínez N.A. et al.* Clinical importance of olfactory function in neurodegenerative diseases // *Rev. Med. Hosp. Gen. Méx.* 2018. V. 81(4). P. 268–275.
44. *Menco B.P.* Pre-natal development of rat nasal epithelia. IV. Freeze-fracturing on apices, microvilli and primary and secondary cilia of olfactory and respiratory epithelial cells, and on olfactory axons // *Anat. Embryol. (Berl.).* 1988. V. 178(4). P. 309–26.
45. *Menini A.* Calcium signalling and regulation in olfactory neurons // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1999. V. 9. P. 419–426.
46. *Millar J.K. et al.* DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling // *Science.* 2005. V. 310. P. 1187–1191.
47. *Moberg P.J. et al.* Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review // *Neuropsychopharmacology.* 1999. V. 21(3). P. 325–40.
48. *Moberg P.J., Roalf D.R., Gur R.E., Turetsky B.I.* Smaller nasal volumes as stigmata of aberrant neurodevelopment in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2004. V. 161. P. 2314–2316.
49. *Nagayama S. et al.* Differential axonal projection of mitral and tufted cells in the mouse main olfactory system // *Front. Neural. Circuits.* 2010. V. 4. P. 120.
50. *Nguyen A.D., Shenton M.E., Levitt J.J.* Olfactory dysfunction in schizophrenia: a review of neuroanatomy and psychophysiological measurements // *Harv. Rev. Psychiatry.* 2010. V. 18(5). P. 279–92.
51. *Okusaga O.O.* Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress // *Ageing Dis.* 2013. V. 5(4). P. 256–62.
52. *Pantazopoulos H. et al.* Proteoglycan abnormalities in olfactory epithelium tissue from subjects diagnosed with schizophrenia // *Spec. Sect. Negat. Symptoms.* 2013. V. 150. P. 366–372.
53. *Pause B.M. et al.* Increased processing speed for emotionally negative odors in schizophrenia // *Int. J. Psychophysiol.* 2008. V. 70(1). P. 16–22.
54. *Pearlson G.D. et al.* Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder // *Biol. Psychiatry.* 1997. V. 41. P. 1–14.
55. *Plailly J. et al.* Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia during odor familiarity and hedonicity judgments // *NeuroImage.* 2006. V. 29. P. 302–313.
56. *Rioux L. et al.* Characterization of olfactory bulb glomeruli in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2005. V. 77(2–3). P. 229–39.
57. *Roalf D.R. et al.* Unirhinal olfactory function in schizophrenia patients and first-degree relatives // *The J. Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 2016. 8. P. 389–396.
58. *Royet J.P. et al.* Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors // *J. Cogn. Neurosci.* 1999. V. 11(1). P. 94–109.
59. *Savic I.* Imaging of brain activation by odorants in humans // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2002. V. 12(4). P. 455–61.
60. *Sattler R. et al.* Human nasal olfactory epithelium as a dynamic marker for CNS therapy development // *Exp. Neurol.* 2011. V. 232(2). P. 203–11.
61. *Schecklmann M. et al.* A systematic review on olfaction in child and adolescent psychiatric disorders // *J. Neural Transm.* 2013. V. 120(1). P. 121–30.

62. *Seidman L.J. et al.* Experimental and clinical neuropsychological measures of prefrontal dysfunction in schizophrenia // *Neuropsychology*. 1995. V. 9(4).
63. *Sim K. et al.* Hippocampal and parahippocampal volumes in schizophrenia. P. a structural MRI study // *Schizophr. Bull.* 2006. V. 32(2). P. 332–40.
64. *Sirota P. et al.* Increased olfactory sensitivity in first episode psychosis and the effect of neuroleptic treatment on olfactory sensitivity in schizophrenia // *Psychiatry Res.* 1999. V. 86(2). P. 143–53.
65. *Taupin P.* Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. P. functionality and potential clinical interest // *Med. Sci. Monit.* 2005. V. 11(7). P. RA247–252.
66. *Tee J.Y., Sutharsan R., Fan Y., Mackay-Sim A.* Cell migration in schizophrenia. P. Patient-derived cells do not regulate motility in response to extracellular matrix // *Mol. Cell. Neurosci.* 2017. V. 80. P. 111–122.
67. *Turetsky B. et al.* Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995. V. 52(12). P. 1061–70.
68. *Turetsky B.I. et al.* Olfactory bulb volume is reduced in patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2000. V. 157. P. 828–830.
69. *Turetsky B.I. et al.* Low olfactory bulb volume in 1st-degree relatives of patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2003. V. 160. P. 703–708.
70. *Turetsky B.I. et al.* Physiological impairment of olfactory stimulus processing in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2003. V. 53. P. 403–41.
71. *Turetsky B.I. et al.* Decrements in volume of anterior ventromedial temporal lobe and olfactory dysfunction in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. V. 60(12). P. 1193–200.
72. *Turetsky B.I. et al.* Reduced posterior nasal cavity volume: a gender-specific neurodevelopmental abnormality in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007. V. 93. P. 237–244.
73. *Turetsky B.I., Hahn C.G., Arnold S.E., Moberg P.J.* Olfactory receptor neuron dysfunction in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 2009. V. 34(3). P. 767–74.
74. *Turetsky B.I., Hahn C.G., Borgmann-Winter K., Moberg P.J.* Scents and nonsense: olfactory dysfunction in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2009. V. 35(6). P. 1117–1131.
75. *Turetsky B.I., Moberg P.J.* An odor-specific threshold deficit implicates abnormal intracellular cyclic AMP signaling in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2009. V. 166(2). P. 226–33.
76. *Vassar R. et al.* Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb // *Cell.* 1994. V. 79. P. 981–991.
77. *Weickert C.S., Weinberger D.* A candidate molecule approach to defining developmental pathology in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1998. V. 24(2). P. 303–16.
78. *Wesson D.W., Wilson D.A., Nixon R.A.* Should olfactory dysfunction be used as a biomarker of Alzheimer's disease? // *Expert. Rev. Neurother.* 2010. V. 10(5). P. 633–635.
79. *Yilmaz Y. et al.* Clinical Assessment and Implication of Olfactory Dysfunction in Neuropsychiatric Disorders of Childhood and Adulthood: A Review of Literature // *The J. Neurobehavioral Sciences.* 2015. V. 1. P. 7–30.
80. *Zald D.H., Pardo J.V.* Emotion, olfaction, and the human amygdala. P. amygdala activation during aversive olfactory stimulation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. V. 94(8). P. 4119–24.

## Complexity of Olfactory Dysfunction in Schizophrenia

E. V. Bigdai<sup>1, \*</sup>, V. O. Samoilov<sup>1</sup>, A. A. Sinegubov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199034 Russia*

<sup>2</sup>*Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, 197341 Russia*

\*e-mail: bigday50@mail.ru

**Abstract**—The review is focused on olfactory dysfunction in schizophrenia. Both structural and functional abnormalities extend to the peripheral and the central parts of olfactory sensory system. Being a system most closely associated with the brain regions affected in schizophrenia, its functional characteristics can serve as a sensitive indicator for early and differential diagnostics. Of greatest interest is the relationship between the defect of postnatal neurogenesis in patients and olfactory dysfunctioning. Recently, research methods utilizing biopsies of olfactory neuroepithelium as a model system have been developed. These cell cultures are promising objects for studying pathogenesis of schizophrenia on molecular level in vitro.