

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.895.87-056.34:681.5.072:159.938.252:612.867.1:612.867.8

Для цитирования: Бигдай Е.В., Тумова М.А., Безгачева Е.А., Янушко М.Г., Муслимова Л.М., Иванов М.В. Нарушения обоняния у больных с параноидной формой шизофрении. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020; 2 (107): 5–13. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-2\(107\)-5-13](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-2(107)-5-13)

Нарушения обоняния у больных с параноидной формой шизофрении

**¹Бигдай Е.В., ²Тумова М.А., ¹Безгачева Е.А.,
²Янушко М.Г., ²Муслимова Л.М., ²Иванов М.В.**

¹ *Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Россия, 199004, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6*

² *Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3*

РЕЗЮМЕ

Обонятельная сенсорная система является потенциальным сайтом для изучения процессов в центральной нервной системе при психических заболеваниях, поскольку она является единственной частью ЦНС, где развитие нейронов устойчиво продолжается на протяжении всей жизни. В данной работе мы изучали особенности нарушения обонятельных порогов и способности к дискриминации запахов у больных шизофренией по сравнению с показателями нормы (психически здоровые люди), а также связь этих нарушений с психопатологической симптоматикой и когнитивным дефицитом у больных с параноидной формой шизофрении. В группе больных шизофренией при определении обонятельной чувствительности значимых различий с контрольной группой по U-критерию Манна–Уитни обнаружено не было. Однако разброс полученных результатов в группе пациентов был гораздо шире, чем в группе здоровых. Способность к дискриминации запахов в группе больных шизофренией была достоверно ниже, чем в группе здоровых ($U=100,5$, $p<0,001$). Наблюдалась тенденция к снижению остроты обоняния у пациентов с эмоциональным оскудением. В то же время шкалы «Позитивные синдромы» и «Общая психопатология» в большей степени коррелировали со способностью различать запахи. Анализ результатов собственного исследования позволяет предположить, что изменения обонятельной чувствительности и снижение способности к дискриминации запахов у больных шизофренией связаны с теми же механизмами, которые приводят к когнитивному дефициту и, возможно, существуют общие патогенетические звенья между нарушениями порогов чувствительности и негативной симптоматикой. Комплексный подход, изучение двух компонентов обоняния, наряду с клиническим и клинико-психопатологическим методами оценки, обеспечит лучшее понимание механизмов, лежащих в основе шизофрении, будет способствовать объективизации психического состояния пациентов.

Ключевые слова: шизофрения, обонятельная чувствительность, дискриминация запахов, клиническое и клинико-психопатологическое обследование по шкалам BACS и PANSS.

ВВЕДЕНИЕ

По мнению многих исследователей, обонятельная сенсорная система является потенциальным сайтом для изучения процессов в центральной нервной системе при психических заболеваниях, поскольку она является единственной частью ЦНС, где развитие нейронов устойчиво продолжается на протяжении всей жизни [1]. Известно, что височно-лимбические и лобные отделы связаны с аффективными и мнемоническими функциями, которые нарушаются при шизофрении. Даже в самой элементарной форме – восприятие запаха – обоняние уже включает лимбические структуры, уча-

стие которых не имеет аналогов в других сенсорных модальностях [2, 3, 4, 5]. Стратегическое положение обонятельной системы, его тесная связь с этими отделами мозга обеспечивает наиболее прямой доступ к нейроанатомическим субстратам и может служить надежным маркером изменений в головном мозге.

Нейропатологические исследования показывают широко распространенные структурные и citoархитектурные различия в миндалине, префронтальной коре и гиппокампе, а также в обонятельном эпителии, которые нарушаются при шизофрении по сравнению со здоровыми [3, 4].

Из вышеизложенного следует, что механизмы обучения и памяти и механизмы обонятельного восприятия имеют общий анатомический субстрат. Цитоархитектурные аномалии в нем приводят как к ослаблению обучения и памяти, так и нарушению обоняния.

Аномальное восприятие запахов и отклоняющиеся от нормы физиологические реакции на обонятельные стимулы могут предшествовать началу психоза и служить в качестве маркеров для шизофрении. Эти отклонения от нормы объясняются, в частности, нарушениями дофаминергической нейротрансмиссии, изменениями плотности синапсов в результате нарушения их образования, аномальными синаптическими сокращениями (увеличением или уменьшением) и т.д. [6, 7, 8]. Большой интерес вызывают опубликованные данные о том, что в нейронах головного мозга человека, так же как и в обонятельном эпителии, экспрессируются сотни генов обонятельных рецепторов, причем около 65% из них (7/11 генов) снижают свою активность в дорсолатеральной префронтальной коре при шизофрении. Кроме того, показана дифференциальная чувствительность некоторых обонятельных рецепторов к антипсихотическим препаратам. Роль этих рецепторов в клетках мозга и природа предполагаемых лигандов до сих пор не известны. Возможно, они участвуют в модуляции нейрональных и глиальных функций, которые могут изменяться при шизофрении [9].

Таким образом, обонятельные аномалии и характерные симптомы шизофрении могут иметь общие нейробиологические механизмы. Общим элементом патологии шизофрении является дефицит обонятельной функции, однако активные исследования обоняния сфокусированы, главным образом, на изменениях способности идентифицировать запахи [10, 11]. При этом меньшее внимание исследователи уделяют порогам обнаружения и дискриминации запахов или обонятельной памяти. Однако именно эти два показателя могут стать наиболее информативными по отношению к физиологическим механизмам, лежащим в основе шизофрении, отображая нарушения дифференцировки и миграции нейронов даже в периферических отделах обонятельного анализатора [10]. Немногочисленные литературные данные по исследованию обонятельных порогов обнаружения демонстрируют, что у пациентов с шизофренией снижается обонятельная чувствительность.

Однако эти выводы основываются на результатах, зачастую полученных при использовании не обонятельных стимулов, характеризующих функцию основной обонятельной сенсорной системы, а веществ, близких к феромонам, которые по механизму действия и представительству в центральном отделе отличаются от обонятельных раздражителей.

В настоящее время становится актуальной необходимость изучения обоняния как потенциального диагностического и клинического биомаркера для ранней и дифференциальной диагностики при психоневрологических расстройствах.

Исследования остроты обоняния или пороговой чувствительности обнаружения больше фокусируются непосредственно на обработке обонятельной сенсорной информации, изолированной от других когнитивных аспектов идентификации запаха. Дефицит остроты обоняния, как считает ряд авторов, отражает ухудшение в периферическом отделе в противоположность центральному отделу обонятельной сенсорной системы [1, 12].

Параметры дискриминации отражают центральный аспект обонятельной функции (более высокая корковая функция). Способность дискриминировать запахи характеризует обонятельную память человека [13, 14, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей нарушения обонятельных порогов и способности к дискриминации запахов у больных шизофренией по сравнению со здоровыми, а также оценка связи этих нарушений с психопатологической симптоматикой и когнитивными дефицитом у больных с параноидной формой шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование являлось кросс-секционным. В исследовании приняли участие 47 больных с параноидной формой шизофрении соответственно критериям шизофрении по МКБ-10 в возрасте $29,26 \pm 8,90$ года, находившихся на стационарном лечении в НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева в подостром состоянии и стадии формирования ремиссии. Контрольную группу составили 34 человека в возрасте $28,00 \pm 14,31$ года, не имевшие в анамнезе психических заболеваний. Все пациенты с параноидной формой шизофрении, принимавшие участие в исследовании, получали психотропную терапию антипсихотиками первого или второго поколения. Соотношение мужчин и женщин в группах было 1,5:1 соответственно.

Все испытуемые перед началом исследования подписали добровольное информированное согласие. Обследования проводились в соответствии с протоколом, стандартами GCP, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и нормативными требованиями. Тестирование пациентов проходило в присутствии врача-психиатра – сотрудника стационара. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, были упорядочены в поведении и способны усвоить инструкции к обследованиям. Наличие у испытуемого острых и хронических ринитов, синуситов, ринофарингитов, ринореи, конхотомии и других оперативных вмешательств на носовой перегородке или в носовой полости являлось критерием исключения из исследования.

Тестирование проводилось в хорошо проветриваемом помещении в спокойной обстановке. Испытуемые не должны были принимать пищу и курить за 45 минут до исследования. Как испытуемые, так и исследователь не должны были пользоваться парфюмерными средствами. Исследователь подносил испытуемому пробирку с одорантом на расстоянии 1 см от носа на 2–3 секунды [15].

Исследование обонятельной функции проводилось в 2 этапа. На первом этапе определялись пороги обнаружения запаха. Под порогами обнаружения понимают ту минимальную концентрацию запаха, которую способен обнаружить человек без его качественной оценки.

В качестве пахучего вещества использовался *n*-бутанол в определенной концентрации. Тест содержал 13 уровней концентрации, пронумерованных в численном порядке от 1 до 13 по убыванию интенсивности запаха. Таким образом, чем выше номер ступени разбавления, тем ниже порог обнаружения одоранта, соответственно тем выше обонятельная чувствительность (табл. 1).

Тестирование начиналось с предъявления испытуемому пробирки № 1, содержащей самую высокую концентрацию *n*-бутанола. Тестируемому требовалось определить: чувствует ли он этот запах, не называя его. Затем последовательно предъявлялись пробирки по мере возрастания концентрации, начиная с № 13, пока испытуемый его не почувствует. После одноминутного перерыва тестирование повторялось. Пороги определялись как номер ступени разбавления одоранта (№№ 1–13), который испытуемый почувствовал в трех предъявлениях [13].

Т а б л и ц а 1. Соответствие номера пробирки и концентрации раствора *n*-бутанола в ней при тестировании обонятельной чувствительности

№ пробирки	Концентрация <i>n</i> -бутанола, М
1	1,0
2	0,3
3	0,1
4	$3,7 \cdot 10^{-2}$
5	$1,2 \cdot 10^{-2}$
6	$4,1 \cdot 10^{-3}$
7	$1,4 \cdot 10^{-3}$
8	$4,6 \cdot 10^{-4}$
9	$1,5 \cdot 10^{-4}$
10	$5,1 \cdot 10^{-5}$
11	$1,7 \cdot 10^{-5}$
12	$5,7 \cdot 10^{-6}$
13	$1,9 \cdot 10^{-6}$

На втором этапе проводилось тестирование способности пациентов дискриминировать (различать) запахи. В триplete 2 пробирки содержали одинаковое пахучее вещество, третья имела отличающийся от них запах (табл. 2). Каждая пробирка в триplete подносилась пациенту 1 раз, при этом озвучивался её порядковый номер в триplete. Положительным являлся ответ, при котором правильно был назван порядковый номер одной из трех пробирок с отличающимся запахом. Сумма положительных ответов являлась количественным результатом исследования, максимальная сумма – 16.

Т а б л и ц а 2. Триплеты, используемые при тестировании способности различать запахи

Номер триплета	Пробирка № 1	Пробирка № 2	Пробирка № 3
1	Цинеол	Апельсин	Апельсин
2	Апельсин	Камфора	Апельсин
3	Грейпфрут	Грейпфрут	Фруктовый
4	<i>n</i> -бутанол	Ром	<i>n</i> -бутанол
5	Амиловый спирт	Амиловый спирт	Грейпфрут
6	Лаванда	Амиловый спирт	Лаванда
7	Мята	Цинеол	Мята
8	Апельсин	Ром	Апельсин
9	Кориандр	Кориандр	Мята
10	Фруктовый	Фруктовый	<i>n</i> -бутанол
11	Мята	Амиловый спирт	Амиловый спирт
12	Грейпфрут	Ром	Грейпфрут
13	Камфора	Лаванда	Лаванда
14	<i>n</i> -бутанол	<i>n</i> -бутанол	Кориандр
15	Фруктовый	Мята	Фруктовый
16	Цинеол	Цинеол	Лаванда

Оценка клинико-психопатологической симптоматики проводилась врачом-исследователем с использованием шкалы оценки позитивных и негативных синдромов PANSS (англ. Positive and Negative Syndrome Scale) [16] во время интервью. PANSS включает 30 симптомов, по шкале от 1 (отсутствует) до 7 (крайняя).

Оценка когнитивных функций выполнялась врачом-исследователем с помощью батареи тестов BACS (англ. Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) – Шкала краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией, которая включает следующие задания: «Вербальная память», «Порядок чисел», «Двигательный тест», «Речевая беглость», «Шифровка», «Башня Лондона» [17]. Набор тестов BACS содержит исследование внимания, моторики, рабочей памяти, вербальной памяти, способности к решению проблем, словесной беглости. В задании «Башня Лондона» оценивается проблемно-решающее поведение, для решения этой задачи требуется составление промежуточных целей. Некоторая последовательность действий ведет к правильному решению задачи, в то время как другая нет. Данная задача вызывает увеличение мозговой активности в центре ДЛ-ПФК, являющейся ключевой областью для высших контрольных функций [18]. Задачи «Шифровка», «Двигательный тест» и «Речевая беглость» оценивают скорость обработки информации. Слухоречевая и рабочая память анализируются с помощью заданий «Вербальная память» и «Порядок чисел» соответственно.

Для анализа данных была использована версия SPSS Statistics 17.0. Социодемографические данные и показатели клинической и клинико-психопатологической шкал представлены с использованием описательной статистики и выражаются в виде среднего значения \pm стандартное отклонение или медианы (диапазон) для непрерывных переменных, а также числа и процента для категориальных переменных. Для сравнения показателей чувствительности и дискриминации в группах здоровых испытуемых и пациентов с шизофренией использовался U-критерий Манна–Уитни, так как чувствительность – ранговый признак, а дискриминация не имеет нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка. Отношения между группами переменных были изучены с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Статистическая значимость была определена как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

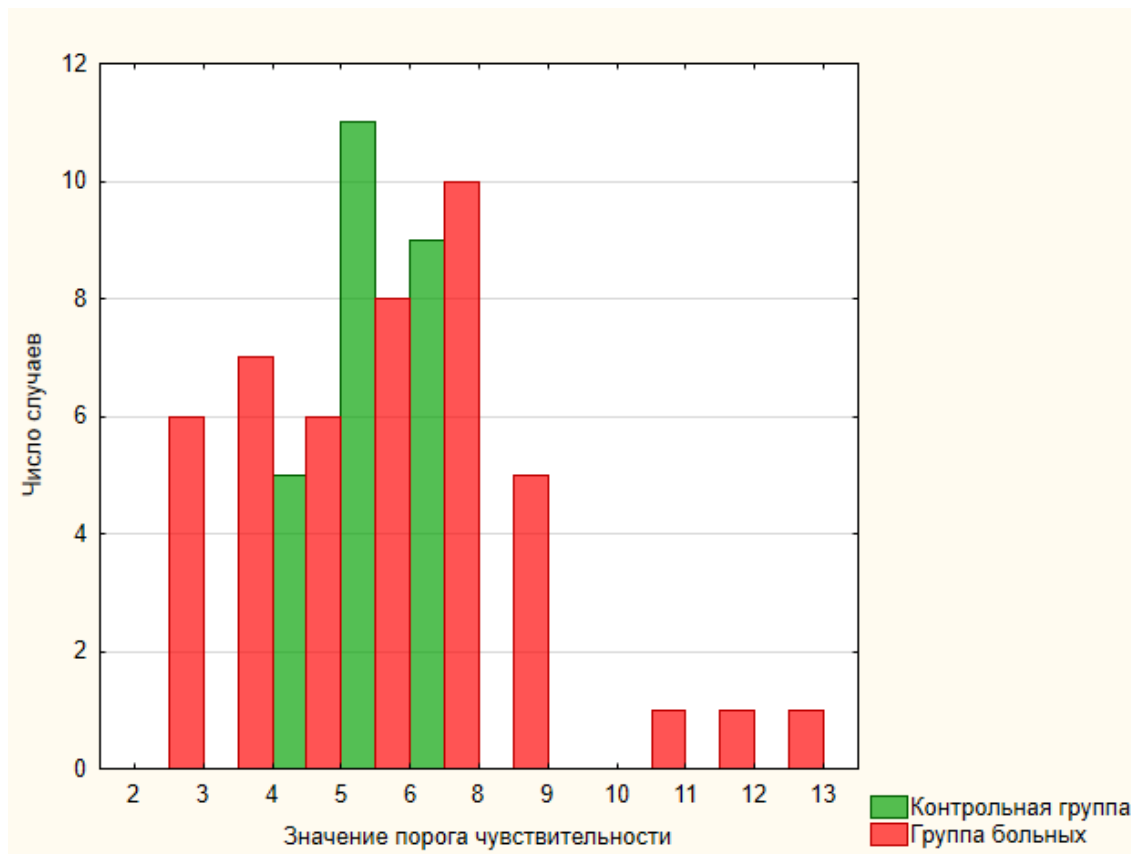
Обонятельное тестирование в контрольной группе показало, что медиана порогов обонятельной чувствительности к n-бутанолу составляла 6 (6; 7), что совпадало в переводе на концентрационные значения с нормативами по определению порогов обнаружения этого вещества, полученными от 3 282 человек, имеющих нормальное обоняние, с использованием стандартного обонятельного теста “Sniffin’ Sticks” [15]. Испытуемые контрольной группы при дискриминации запахов, как правило, давали около 15 (15; 16) правильных ответов.

В группе больных шизофренией при определении обонятельной чувствительности к n-бутанолу медиана равнялась 6 (4; 7). При этом достоверно значимых различий с контрольной группой по U-критерию Манна–Уитни обнаружено не было. Однако следует заметить, что разброс полученных результатов в группе пациентов был гораздо шире, чем в группе здоровых лиц (рис. 1).

Поэтому было решено разделить группу исследуемых по степени остроты обоняния на 3 подгруппы: с высокой (№№ 8–13, $n=8$), нормальной (№№ 6–7, $n=18$) и низкой (№№ 2–5, $n=19$) чувствительностью. Границей между двумя последними группами был выбран десятый процентиль совокупности обонятельных порогов контрольной группы, аналогично выбору границы гипосмии и нормосмии в тесте “Sniffin’ Sticks” [19], а для групп с высокой и нормальной чувствительностью – девяностый процентиль. Значение медианы при дискриминации запахов у больных шизофренией было достоверно ниже, чем в группе здоровых ($U=100,5$, $p < 0,001$) и равнялось 12 (10; 14).

Следует отметить, что в подгруппе пациентов с высокой обонятельной чувствительностью балл по дискриминации составил 13 (10,25; 13,75). При этом больные с чрезвычайно высокой чувствительностью к запахам (№ 13) совершали максимальное число ошибок (до 5 ошибок, что составляет около 31% всех ответов). По мере приближения к нормальным порогам обнаружения (№ 8) число правильных ответов увеличивалось до 14 и даже до 16.

В подгруппе тестируемых с нормальной обонятельной чувствительностью в задании дискриминации запахов в среднем совершалось такое же количество ошибок, что и в группе лиц с высокой чувствительностью, а медиана верных ответов равнялась 13 (11,75; 14,00).



Р и с у н о к 1. Сравнительное распределение результатов по обонятельной чувствительности пациентов с параноидной формой шизофрении и лиц из группы контроля

В третьей подгруппе обследуемых, которые характеризовались низкой остротой обоняния, балл по дискриминации оказался наименьшим – 11 (9,0; 15,0), т.е. в этой подгруппе пациенты совершали самое максимальное количество ошибок при распознавании запахов. Даже у пациентов с очень низкой обонятельной чувствительностью способность к дискриминации сохраняется, но со значительно меньшей точностью, чем при нормальной и высокой остроте обоняния.

Оценка корреляций между обонятельными способностями и результатами по шкалам BACS и PANSS производилась в общей группе пациентов из-за малого числа наблюдений в подгруппах.

Общий балл по шкале BACS коррелировал как с обонятельной чувствительностью ($r=0,375$, $p<0,05$), так и со способностью различать запахи ($r=0,459$, $p<0,01$). Были выявлены положительные корреляции между обонятельной чувствительностью и баллами по заданию «Порядок чисел» ($r=0,367$, $p<0,05$), а также между результатами дискриминации запахов и баллами по заданию «Вербальная память»

($r=0,375$, $p<0,05$), которая характеризует слухоречевую память.

При оценке связей между полученными результатами по шкале PANSS и обонятельной чувствительностью были обнаружены отрицательные корреляции со шкалой «Негативные синдромы», а именно с симптомом «Уплотнение аффекта» ($r=0,38$, $p<0,05$). Иначе говоря, наблюдалась тенденция к снижению остроты обоняния у пациентов с эмоциональным оскудением. В то же время показатели по двум шкалам «Позитивные синдромы» и «Общая психопатология» в большей степени коррелировали со способностью различать запахи. В частности чем лучше пациенты дискриминировали запахи, тем у них был менее выраженным бред ($r=-0,414$, $p<0,01$), а также в меньшей степени проявлялись галлюцинаторное поведение ($r=-0,331$, $p<0,05$) и «Двигательная заторможенность» ($r=-0,344$, $p<0,05$).

Согласно результатам проведенного исследования не было выявлено значимых влияний параметров пола, возраста и статуса курения на пороги чувствительности и способность к дискриминации запахов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В подавляющем большинстве исследований обоняния у больных шизофренией говорится об уменьшении у них обонятельной чувствительности, которое авторы интерпретируют как генерализованный дефицит остроты обоняния, отражающий структурные аномалии в периферической обонятельной системе, или как нарушения регуляции внутриклеточных сигнальных путей цАМФ, изменение активности дофаминовых рецепторов [1, 2, 12].

Однако, исходя из собственных данных, не у всех пациентов с шизофренией отмечается снижение обонятельной чувствительности. В частности у 17% (n=8) обследованных пациентов зарегистрировано повышение обонятельной чувствительности, а у 38% (n=18) пороги соответствуют нормальным значениям. При этом способность к различению запахов практически у всех пациентов была ниже, чем в группе здоровых, и не зависела от значений порогов чувствительности. Такой обширный диапазон обонятельной чувствительности у больных шизофренией, сочетающийся со снижением способности к дискриминации запахов, вероятнее всего, связан с нарушениями нейрогенеза при шизофрении.

В основе наблюдаемых изменений могут лежать нарушения пролиферации и дифференцировки предшественников обонятельных клеток, описанные Steven E. Arnold et al. (2001) у больных шизофренией. В результате в обонятельном эпителии при увеличении абсолютного числа обонятельных нейронов снижается количество зрелых клеток [20], что усугубляется потерей селективности обонятельных нейронов, обусловленной уменьшением экспрессии специфических рецепторов. Этим можно объяснить повышение чувствительности у части пациентов с отчетливым снижением способности к различению запахов. У пациентов с избирательным ослаблением способности к дискриминации запахов при нормальных порогах их обнаружения можно ожидать нарушения функциональной связи между обонятельной луковицей и дорсальной и вентральной частями гиппокампа, участвующими в процессе дискриминации запахов [21].

Как уже говорилось выше, пороговый обонятельный стимул обычно отражает функцию периферического отдела, в то время как параметры дискриминации воспроизводят функционирование центрального отдела обонятельного анализатора.

Таким образом, из наших данных следует, что дисфункция периферического аппарата обонятельного анализатора отражается на работе центрального. Было высказано предположение, что формальные нарушения мышления и когнитивный дефицит при шизофрении могут возникать в результате aberrantных паттернов связи или «неправильных соединений» (“miswiring”) головного мозга, обусловленное уменьшением количества дендритных шипиков, что приводит к снижению точности воспринимаемой информации [22, 23, 24]. Это обуславливает увеличение ошибочных сигналов и формирование неправильных выводов [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведенного нами исследования позволяет предположить, что изменения обонятельной чувствительности и снижение способности к дискриминации запахов у больных шизофренией связаны с теми же механизмами, которые приводят к когнитивному дефициту и, возможно, существуют общие патогенетические звенья между нарушениями порогов чувствительности и негативной симптоматикой. Комплексный подход, изучение двух компонентов обоняния, наряду с используемыми клиническим и клинкопсихопатологическим методами оценки, обеспечит лучшее понимание механизмов, лежащих в основе шизофрении, и будет способствовать объективизации психического состояния пациентов. Дальнейшие разработки в этой области, вероятно, следует отнести к числу базовых исследований, поскольку полученные результаты могут быть использованы как при создании инструмента для диагностики и оценки эффективности психофармакотерапии, так и позволят выявить новые мишени для комплексного персонализированного терапевтического воздействия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследования были одобрены локальным этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Протокол № ЭК-И-120/19 от 24.10.2019).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Turetsky B.I., Moberg P.J. An Odor-Specific Threshold Deficit Implicates Abnormal Intracellular Cyclic AMP Signaling in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009 Febr; 166(2): 226–233. DOI:10.1176/appi.ajp.2008.07071210
2. Arnold S.E., Smutzer, G., Trojanowski J.Q., Moberg P.J. Cellular and molecular neuropathology of the olfactory epithelium and central olfactory pathways in Alzheimer's disease and schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Nov; 855:762–75. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10656.x>
3. Bordier C., Nicolini C., Forcellini G., Bifone A. Disrupted modular organization of primary sensory brain areas in schizophrenia. *Neuroimage Clin*. 2018 Mar 1; 18:682–693. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.02.035
4. Tee J.Y., Sutharsan R., Fan Y., Mackay-Sim A. Cell migration in schizophrenia: Patient-derived cells do not regulate motility in response to extracellular matrix. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2017; 80: 111–122. DOI: 10.1016/j.mcn.2017.03.005
5. Moberg P.J., Kamath V., Marchetto D.M., Calkins M.E., Doty R.L., Hahn C.G., Borgmann-Winter K.E., Kohler C.G., Gur R.E., Turetsky B.I. Meta-analysis of olfactory function in schizophrenia, first-degree family members, and youths at-risk for psychosis. *Schizophr Bull*. 2014 Jan; 40(1):50-9. DOI: 10.1093/schbul/sbt049
6. Godoy M.D., Fornazieri M.A., Doty R.L., Pinna F.D., Farfel J.M., Santos G.B., Molina M., Ferretti-Rebustini R.E., Leite R.E., Suemoto C.K., Grinberg L.T., Pasqualucci C.A., Voegels R.L., Nitri R., Filho W.J. Is Olfactory Epithelium Biopsy Useful for Confirming Alzheimer's Disease? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019 Mar 2;128(3):184–192. <http://dx.doi.org/10.1177/0003489418814865>
7. Moberg P.J., McGue C., Kanes S.J., Roalf D.R., Balderston C.C., Gur R.E., Kohler C.G., Turetsky, B.I. Phenylthiocarbamide (PTC) perception in patients with schizophrenia and first-degree family members: relationship to clinical symptomatology and psychophysical olfactory performance. *Schizophrenia Research*. 2007 Feb;90(1-3):221-8. DOI: 10.1016/j.schres.2006.11.014
8. Kaplan A.R., Glanville E.V., Fischer R. Taste Thresholds for Bitterness and Cigarette Smoking. *Nature*. 1964; 202(4939): 1366. DOI: 10.1038/2021366a0
9. Ansoleaga B., Garcia-Esparcia P., Pinacho R., Haro J.M., Ramos B., Ferrer I.J. Decrease in olfactory and taste receptor expression in the dorsolateral prefrontal cortex in chronic schizophrenia. *Psychiatr. Res*. 2015 Jan; 60: 109–16. DOI: 10.1016/j.jpsychores
10. Turetsky B.I., Moberg P.J. An Odor-Specific Threshold Deficit Implicates Abnormal Intracellular Cyclic AMP Signaling in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009 Febr; 166(2): 226–233. DOI:10.1176/appi.ajp.2008.07071210
11. Zhao J., Wang Y., Ma Q., Zhao J., Zhang, X., Zou L. The Chemosensory Pleasure Scale: A New Assessment for Measuring Hedonic Smell and Taste Capacities. *Chemical Senses*. 2019; 4(7): 457–464. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjz040>
12. Yasin Yılmaz, Ezgi İnce, Halim Uğurlu, Alper Baş, Burak Tatlı, İbrahim Balcıoğlu. Clinical assessment and implication of olfactory dysfunction in neuropsychiatric disorders of childhood and adulthood: a review of literature. *Journal Neurobehavioral Sciences*. 2015 May; 2(1): 1–14. DOI: 10.5455/JNBS.1429042179
13. Sirota P., Davidson B., Mosheva T., Benhatov R., Gross-Isseroff R. Increased olfactory sensitivity in first episode psychosis and the effect of neuroleptic treatment on olfactory sensitivity in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 1999 May; 86(2):143–153. DOI:10.1016/S0165-1781(99)00025-6
14. Kropf E., Syan S.K., Minuzzi L., Frey B.N. From anatomy to function: the role of the somatosensory cortex in emotional regulation. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2018 May-Jun; 41(3):261–269. DOI: 10.1590/1516-4446-2018-0183
15. Hummel T., Kobal G., Gudziol H. et al. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngology*. 2007 Mar; 264(3):237–43. DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0
16. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987; 13(2): 261–76. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261
17. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010; 3: 13–19. Sarkisyan G.R., Gurovich I.Ya., Kif R.S. Regulatory data for the Russian population and standardization of the scale “Brief assessment of cognitive functions in patients with schizophrenia” (BACS). *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya – Social and Clinical Psychiatry*. 2010; 3: 13–19 (in Russian).
18. Unterrainer J.M., Owen A.M. Planning and problem solving: From neuropsychology to functional neuroimaging. *Journal of Physiology Paris*. 2006 Jun; 99(4-6):308-17. DOI:10.1016/j.jphysparis.2006.03.014
19. Kobal G., Klimek L., Wolfensberger M., Gudziol H., Temmel A., Owen C.M., Seeber H., Pauli E., Hummel T. 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 Otorhinolaryngology*. 2000; 257(4):205-11. <http://dx.doi.org/10.1007/s004050050223>

20. Arnold S.E., Rioux L. Challenges, Status, and Opportunities for Studying Developmental Neuropathology in Adult Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2001; 27(3):395-416. DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a006883
21. Martin C., Beshel J., Kay L.M. An olfactory-hippocampal network is dynamically involved in odor-discrimination learning. *J Neurophysiol*. 2007; 98(4):2196-2205. DOI:10.1152/jn.00524.2007
22. Arnold S.E., Han L.Y., Moberg P.J., Turetsky B.I., Gur R.E., Trojanowski J.Q., Hahn C.G. Dysregulation of olfactory receptor neuron lineage in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Sep; 58(9):829-35. DOI: 10.1001/archpsyc.58.9.829
23. Datta D., Arion D., Roman K.M., Volk D.W., Lewis D.A. Altered expression of ARP2/3 complex signaling pathway genes in prefrontal layer 3 pyramidal cells in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2017 Feb 1; 174(2):163-171. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16020204
24. Сушин М.А. Байесовский разум: новая перспектива в когнитивной науке. *Вопросы философии*. 2017; 3: 75–78. Suschin M.A. Bayesian Mind: A New Perspective in Cognitive Science. *Voprosy filosofii – Questions of Philosophy*. 2017; 3: 75–78 (in Russian). <https://rucont.ru/efd/590040>
25. Kaminski J.A., Sterzer P., Mishara A.L. «Seeing Rain»: Integrating phenomenological and Bayesian predictive coding approaches to visual hallucinations and selfdisturbances (Ichstörungen) in schizophrenia. *Consciousness and Cognition*. 2019 Aug; 73:102757. DOI: 10.1016/j.concog.2019.05.005

Поступила в редакцию 13.03.2020
Утверждена к печати 01.06.2020

Бигдай Елена Владимировна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии и биофизики клетки Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. bigday50@mail.ru

Безгачева Екатерина Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории физиологии и биофизики клетки Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. bezgachevaea@infran.ru

Иванов Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. profmikhailivanov@gmail.com

Янушко Мария Григорьевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. yanushko@list.ru

Тумова Марианна Анатольевна – врач-психиатр, младший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Marianna_tumova@mail.ru

Муслимова Лилия Мухаметшевна – лаборант-исследователь отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. muslimova.lil@yandex.ru

✉ Бигдай Елена Владимировна, bigday50@mail.ru

UDC 616.895.87-056.34:681.5.072:159.938.252:612.867.1:612.867.8

For citation: Bigday E.V., Tumova M.A., Bezgacheva E.A., Yanushko M.G., Muslimova L.M., Ivanov M.V. Changes in the olfactory system in patients with schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020; 2 (107): 5–13. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-2\(107\)-5-13](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-2(107)-5-13)

Changes in the olfactory system in patients with schizophrenia

**¹Bigday E.V., ²Tumova M.A., ¹Bezgacheva E.A.,
²Yanushko M.G., ²Muslimova L.M., ²Ivanov M.V.**

¹ *Institute of Physiology named after I.P. Pavlov, Russian Academy of Sciences
Makarov Embankment 6, Россия, 199004, Saint-Petersburg, Russian Federation*

² *Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology”
Bekhterev Street 3, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

The olfactory sensory system is a potential site for studying the processes in the central nervous system in case of mental illness, since it is the only part of the central nervous system where the development of neurons continues steadily throughout life. In this paper, we studied the peculiarities of disfunction of olfactory thresholds and the ability to discriminate odors in patients with schizophrenia compared with normal indicators (mentally healthy persons), as well as the relationship of these disorders with psychopathological symptoms and cognitive deficiency in patients with paranoid form of schizophrenia. In the group of patients with schizophrenia when determining olfactory sensitivity, there were no significant differences with the control group by the Mann–Whitney U-test. However, the scatter of the results obtained in the patient group was much wider than in the healthy group. The ability to discriminate odors in the group of patients with schizophrenia was significantly lower than in the group of healthy ones ($U=100.5$, $p<0.001$). A tendency toward a decrease in the severity of smell in patients with emotional impoverishment was observed. At the same time, the scales “Positive Syndromes” and “General Psychopathology” were more correlated with the ability to distinguish odors. The analysis of the results of our own research suggests that changes in olfactory sensitivity and a decrease in the ability to discriminate odors in patients with schizophrenia are associated with the same mechanisms that lead to cognitive deficits and, possibly, there are common pathogenetic links between dysfunction of sensitivity thresholds and negative symptoms. An integrated approach, the study of two components of smell, along with clinical and clinical-psychopathological methods of assessment, will provide a better understanding of the mechanisms underlying schizophrenia and will contribute to the objectification of the mental state of patients.

Keywords: schizophrenia, olfactory sensitivity, odor discrimination, clinical and clinical-psychopathological examination on scales BACS and PANSS.

Received March 13.2020

Accepted June 01.2020

Bigday Elena V. – MD, lead researcher, Laboratory of Cell Physiology and Biophysics, Institute of Physiology named after I.P. Pavlov, Russian Academy of Sciences. bigday50@mail.ru

Bezgacheva Ekaterina A. – junior researcher, Laboratory of Cell Physiology and Biophysics, Institute of Physiology named after I.P. Pavlov, Russian Academy of Sciences. bezgachevaea@infran.ru

Ivanov Mikhail V. – MD, Professor, Head of the Department of Biological Therapy of Mental Patients, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev” of the Ministry of Health of Russia. profmikhailivanov@gmail.com

Yanushko Maria G. – PhD, lead researcher, Department of Biological Therapy of Mental Patients, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev” of the Ministry of Health of Russia. yanushko@list.ru

Tumova Marianna A. – psychiatrist, associate researcher of the Department of Biological Therapy of Mental Patients, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev” of the Ministry of Health of Russia. Marianna_tumova@mail.ru

Muslimova Lilia M. – laboratory assistant, Department of Biological Therapy of Mental Patients, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev” of the Ministry of Health of Russia. muslimova.lil@yandex.ru

✉ Bigday Elena V., bigday50@mail.ru