

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИЙ ОБОНЯТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ОСНОВЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

© 2024 г. А. В. Горская¹, Д. С. Васильев^{1,*}

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН 194223, Санкт-Петербург, ул. Тореза 44, Россия

*E-mail: dvasilyev@bk.ru

Поступила в редакцию 24.11.2023 г.

После доработки 15.12.2023 г.

Принята к публикации 22.12.2023 г.

Нарушение обоняния (снижение остроты, нарушение адекватной идентификации запахов) снижает качество жизни пациентов и может быть симптомом широкого спектра патологий организма, в частности нейродегенеративных процессов в отделах головного мозга. Количественное измерение остроты обоняния необходимо для диагностики обонятельных дисфункций, отслеживания динамики обоняния после лечения или хирургического вмешательства.

Особенно актуальной в настоящий момент видится проблема поиска оптимальных методов анализа обонятельных порогов на животных моделях заболеваний человека, сопровождающихся anosmией, и сопоставление их с таковыми. Это необходимо для подбора валидной животной модели с целью разработки новых лекарственных средств и методов терапии широкого спектра патологий.

В обзоре проведен анализ публикаций, посвященных исследованию заболеваний, сопровождающихся anosmией или гипосмией, их животным моделям, методам оценки обонятельной функции. Разобраны модели для коронавирусной инфекции COVID-19, болезней Альцгеймера, Паркинсона, диабета 1 и 2 типов, синдрома Кальмана и Синдрома Барде–Бидля, для которых отмечены нарушения обонятельной функции и/или дефекты отделов обонятельной системы.

В обзоре отмечается недостаточность данных об измерении обонятельных порогов у модельных животных.

Ключевые слова: anosmia, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, диабет, COVID-19

DOI: 10.31857/S0235009224010017

ВЕДЕНИЕ

Обоняние — одна из пяти основных сенсорных способностей человека. Нарушение обонятельной функции может быть одним из ключевых признаков широкого спектра нарушений, включая как проблемы с носовой полостью и/или пазухами, так и опасные для здоровья патологии в отделах головного мозга.

Обонятельную дисфункцию рассматривают в качестве клинического признака многих нейродегенеративных расстройств, включая болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Гентингтона (БГ), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз и многое другое. В некоторых случаях она может служить доклиническим признаком развития нейродегенеративных заболеваний (Dutta

et al., 2023; Mathis et al., 2021; Murphy, 2019; Zou et al., 2016).

Количественное измерение обонятельной функции, в первую очередь остроты обоняния, необходимо для определения обоснованности жалоб пациента, характеристики течения заболевания, отслеживания динамики остроты обоняния после фармакологического, иммунологического лечения или хирургического вмешательства, выявления симуляции, постановки инвалидности и установления размера компенсации за нее (Doty, 2007). Без возможности такого измерения сложно оценить эффективность назначаемых методов лечения в плане восстановления качества жизни пациента.

За несколько десятилетий разработаны методы количественного измерения порогов чувствительности обоняния у человека, основанные на вербальной обратной связи, среди которых наиболее

широко используемым является тест Sniffin' Sticks (Doorduijn et al., 2020; Hummel et al., 2023; Rasmussen et al., 2023; Zhao et al., 2020). В силу отсутствия такой обратной связи применение подобных тестов на животных встречается реже (Abrams et al., 2023), обычно используют поведенческие тесты с одорантами, которые обладают рядом существенных недостатков (Gheusi, 2008; Machado et al., 2018; Slotnick, Coppola, 2015), описанных далее.

Подбор оптимального метода измерения обонятельных порогов на животных моделях заболеваний, сопровождающихся снижением обонятельной функции, позволяет проводить корректное сопоставление этих моделей с нарушениями обоняния (аносмиями) у пациентов, и с целью разработки, и для оценки эффективности лекарственных средств и методов терапии широкого спектра патологий.

Цель данного обзора — выяснить, каким из наиболее распространенных заболеваний сопутствуют нарушения обоняния, существуют ли для этих заболеваний животные модели, характеризующиеся проявлением anosмии и проводилось ли для этих моделей измерение обонятельных порогов. В обзоре также проводится оценка достоинств и недостатков, существующих в текущий момент методологических подходов к оценке остроты обоняния, пригодных для применения на лабораторных животных (прежде всего грызунах — крысах и мышах).

1. ОБОНЯТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗАТОР У НАЗЕМНЫХ ПОЗВОНОЧНЫХ

В обонятельном анализаторе большинства млекопитающих выделяют два основных отдела: основную обонятельную систему (main olfactory system) и добавочную обонятельную систему (accessory olfactory system). В первую систему входят чувствительные нейроны обонятельного эпителия. Они принимают сигналы запахов — одорантов и передают информацию в первичный обонятельный центр — основную обонятельную луковицу (МОВ — main olfactory bulb), откуда сигнал идет далее к вторичным сенсорным центрам первичной обонятельной коры. Во вторую систему входит сошниково-носовая (вомероназальный) орган и связанные с ним пути, проводящие стимулы в лежащие выше отделы обработки информации. Традиционно считалось, что сошниково-носовой орган добавочной обонятельной системы отвечает за восприятие феромонов. Эксперименты показали, что активность основной обонятельной системы необходима для некоторых видов полового и социального поведения, контролируемого феромонами. Точно так же было обнаружено, что при нефункционирующей основной обонятельной системе некоторые вещества, не являющиеся феромонами, активируют дополнительную обонятельную систему,

влияя на поведение животного (Baum, 2012; Su et al., 2009). Большая часть работ, описываемых в данном обзоре, посвящена исследованиям основной обонятельной системы, поскольку нарушения в добавочной обонятельной системе при anosмии практически не исследованы.

2. ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПОСМИИ И АНОСМИИ

При разработке модели заболевания, связанного с гипосмией и anosмией, необходима оценка обонятельной способности животного. Относительно легко и быстро провести оценку позволяют поведенческие тесты, наиболее часто используемыми из которых являются тест на поиск зарытой пищи (Jamain et al., 2008; Luo et al., 2002; Yang, Crawley, 2009; Дубровская и др., 2021) и тест на обонятельное привыкание (Arbuckle et al., 2015; Coronas-Samano et al., 2016; Slotnick, Coppola, 2015; Zou et al., 2015).

Тест на поиск зарытой пищи измеряет, как быстро животное (обычно крыса или мышь), прошедшее 1—2-суточную пищевую депривацию, сможет найти небольшой кусочек знакомой и привлекательной для него пищи, спрятанной под слоем подстилки примерно в 0.5—1 см. Считается, что животное с обонятельной дисфункцией не сможет найти спрятанную пищу за отведенные ему 10—15 мин (Li et al.; 2013; Yang, Crawley, 2009; Дубровская и др., 2021).

Тест на обонятельное привыкание/отвыкание основан на склонности животных (обычно используются крысы и мыши) к исследованию новых обонятельных стимулов и позволяет оценить, способно ли животное чувствовать и различать запахи. В этом тесте животному последовательно предъявляют несколько одорантов (газовоздушные смеси содержащие молекулы одорантов, предъявление объектов, пропитанных эфирными маслами и др.), каждый по три раза подряд с небольшим временным интервалом. Данная экспериментальная парадигма не предполагает количественного контроля интенсивности предъявляемого запаха и не подходит для количественной оценки порога остроты обоняния. Привыкание можно определить по снижению интереса к исследованию: животное перестает обнюхивать предъявляемый ему одорант, в то время как новый обонятельный раздражитель вызывает у него любопытство. Животные с нормальным обонянием демонстрируют сокращение времени обнюхивания при повторном предъявлении знакомого запаха и интерес при появлении нового (Yang, Crawley, 2009). В этом тесте можно использовать и индифферентные (эфирные масла из растений, не являющихся пищевыми объектами), и социально значимые одоранты (моча,

перхоть других животных) (Zou et al., 2015; Zheng et al., 2021).

Тестирование на предпочтение опилок из своей и чужой клетки. Еще один способ тестирования обоняния был использован в эксперименте с моделированием БП на мышах (Prediger et al., 2010). Для проведения теста каждое животное помещали на 5 мин в клетку с двумя отсеками, в одном из которых были свежие опилки, а в другом — опилки из клетки, в которой животное просидело 72 ч. Оценка обонятельной способности основана на том, что грызунам свойственно предпочитать свой собственный запах его отсутствию. Тест на предпочтение опилок из своей и чужой клетки проводили на самках мышей K18-hACE2. Самцы этой же линии выбирали между образцами с перхотью самцов и самок. Эти тесты основывались на том, что самцы грызунов предпочитают запах самок, в то время как самки, не отдающие предпочтение запаху самцов, предпочитают проводить время, исследуя запах новых опилок (Zheng et al., 2021).

В тесте на обонятельную дискриминацию мотивацией животного так же, как в тесте на поиск зарытой пищи, является голод. Предварительно животное обучается тому, что конкретный запах связан с пищевым вознаграждением. Для оценки обонятельной способности грызуну предоставляют выбор между двумя ёмкостями с ароматизированным песком. В песок, ароматизированный одорантом, который ассоциируется у животного с пищей, закопаны кусочки лакомства. Грызуны с нормальным обонянием способны отличить, в какой из двух мисок находится еда (Zou et al., 2015).

Оценка обонятельной чувствительности позволяет выявить не только способность животного распознать аромат, но и выявить порог чувствительности к нему. Для этого можно использовать несколько разведений одоранта и зарегистрировать время, затраченное животным на его исследование (Witt et al., 2009). Это тестирование позволяет отслеживать развитие обонятельной дисфункции при диагностике заболеваний, связанных с anosmией, или улучшения при лечении таких заболеваний.

Поведенческие тесты разнообразны и требуют небольших материальных затрат, однако вместе с тем они обладают и рядом недостатков. Так, на результаты поведенческого теста могут оказывать влияние температуры и уровень шума в помещении, где проводится тест. Также важно учитывать циркадный ритм животного, что приводит к необходимости проводить эксперименты в одно время суток, в тихом, достаточно теплом помещении, куда ограничен вход людей во время проведения теста. Животным требуется акклиматизация в специальном помещении, похожем на комнату, в которой будет проводиться поведенческий тест, что требует дополнительных затрат времени перед началом работы. Кроме того, для уменьшения

вариативности теста эксперимент должен проводить один экспериментатор, что также может замедлить работу (Machado et al., 2018). Каждый отдельный тест также обладает собственными дополнительными недостатками. Так, в тесте на обонятельное привыкание/отвыкание привыкание может проходить незначительно или вообще не проходить при достаточно длинных интервалах между предъявлениями одоранта. Скорость привыкания также варьирует в зависимости от силы стимула: оно происходит быстро при слабых стимулах, что ограничивает использование привыкания как меры памяти и может вообще не возникать при сильных стимулах (Slotnick, Coppola, 2015).

Обоснованность использования времени обнюхивания или ориентации на объект запаха как меры обоняния также спорна, поскольку грызуны с тяжелыми нарушениями обоняния или перенесшие бульбоэктомию могут продолжать активно обнюхивать пробу с одорантом. Существует также и проблема с интерпретацией нулевых результатов (т.е. неспособностью получить привыкание или отвыкание к одоранту) (Slotnick, Coppola, 2015). Отсутствие дифференцированной реакции у животных на знакомые и новые стимулы не всегда означает отсутствие дискриминации (Gheusi, 2008).

В тестах на поиск зарытой пищи многое зависит от мотивации животного, предполагающей соблюдение графика ограниченного потребления пищи и воды. Обучение животного требует времени для его ознакомления с процессом тестирования и установления связи между вознаграждением и стимулом, кроме того, эксперимент предполагает использование только приятных для животного запахов, связанных с лакомствами; неприятный запах будет вызывать тревогу и мешать проведению исследования (Slotnick, Coppola, 2015). Также тесты на поиск зарытой пищи часто проводят в достаточно большом открытом пространстве, что увеличивает стресс у животного (Weber, Olsson, 2008).

В отличие от оценки восприятия звуковых или зрительных стимулов, не существует стандартных, широко признанных методов оценки порога восприятия обонятельных стимулов, кроме электрофизиологических (Yang, Pinto, 2016).

3. АНАЛИЗ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК ОБОНЯТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА

Электрофизиологический подход к изучению обонятельного анализатора применялся многими авторами. Значительная часть таких работ посвящена исследованию обонятельного эпителия первичноводных животных: представителей элазмобранхий и костистых рыб (Schmachtenberg, 2006). Чаще всего животное закрепляют в резервуаре, через который идет проточная вода. Через ноздрю проходит вода, в которую добавляют

водорастворимый одорант заданной концентрации, обеспечивая поток порядка 2 мл/с (Tricas et al., 2009).

В качестве активного регистрирующего электрода используют неполяризующийся хлорсеребряный электрод в стеклянной капиллярной трубке, наполненной смесью морской воды и агара, располагаемый в стимулируемой ноздре, и регистрируют изменение суммарной электрической активности обонятельного эпителия на запаховые раздражители. Электрод сравнения располагают в воде рядом с кожей или в другой ноздре, не стимулируемой запахом. В качестве альтернативы для крупных первичноводных позвоночных, например акул, применяют иной тип протокола: вскрывается носовая полость, записывающий электрод располагают на обонятельном эпителии, при этом раствор одоранта заданной концентрации наносят пипеткой прямо на поверхность обонятельного эпителия (Meredith et al., 2012). В качестве одного из наиболее сильнодействующих одорантов в работе с рыбами применяют коммерчески доступные соли желчных кислот, которые, как известно, оказывают сильное стимулирующее воздействие на обонятельную систему костистых рыб (Rolen, Caprio, 2008; Zhang, Nara, 2009). В качестве адаптирующих стимулов используют различные аминокислоты с нейтральными (аланин), кислыми (глутаминовая кислота), основными (аргинин) и ароматическими (фенилаланин) группами в зависимости от химической природы одоранта. Для оценки концентрации одорантов в проточной воде раствор одоранта заменяют на раствор красителя "Fast green", исследуя динамику окрашивания методом колориметрии (Rolen, Caprio, 2008). Использование рыб в качестве модельного объекта удобно с точки зрения применения водных растворов одорантов вместо их воздушных смесей и более легкого доступа к поверхности обонятельного эпителия для отведения сигнала. Однако существующие модели патологий, сопровождающихся гипо- или anosмией, в большинстве своем основаны на наземных позвоночных, чаще всего на грызунах, работа с которыми требует использования других одорантов и методов математической обработки данных.

У наземных позвоночных, особенно млекопитающих, малоинвазивное внедрение электродов на поверхность обонятельного эпителия затруднено наличием сети выростов решетчатой кости — турбинат. В таких случаях становится целесообразно отводить электрическую активность с обонятельного нерва (Nakazava et al., 2000) или проекционных клеток лежащих выше отделов обонятельного анализатора (Martin et al., 2004). Например, в работе с японской жабой проводили регистрацию электрической активности обонятельного нерва: на него накладывали вольфрамовый электрод, а на кожу головы — электрод сравнения (Nakazava et al., 2000). Также возможно отводить полевые

потенциалы из обонятельной луковицы, поскольку внедрение электродов в эту структуру менее инвазивно и значительно проще, чем попытки достичь других лежащих выше отделов обонятельного анализатора. В таких случаях обычно проводят хроническую имплантацию электродов (для взрослой крысы 8.3 мм спереди от брегмы, 1.5 мм латеральнее и 4.3 мм в глубину) рядом с релейными нейронами — митральными клетками (Beshel et al., 2007; Martin et al., 2004; Кирой et al., 2023). Заземляющий и референтный электроды, как правило, крепят к черепу животного. Однако следует признать, что работы на лабораторных грызунах с применением данного метода (Martin et al., 2004, Kosenko et al., 2020) единичны в мировой практике в связи с методическими и техническими трудностями как при проведении электрофизиологического эксперимента, так и при подаче воздушного потока с одорантом заданной концентрации с постоянным контролем оптимальной скорости, влажности и температуры воздушного потока. Отдельную сложность представляют исследования свободно перемещающихся грызунов, выполняющих задачу обонятельной дискриминации.

4. МАЛОИНВАЗИВНАЯ ИЛИ НЕИНВАЗИВНАЯ ОЛЬФАКТOMETРИЯ В УСЛОВИЯХ КЛИНИКИ

В клинической практике электроольфактограмма является полезным инструментом для исследования работы обонятельной системы в сочетании с назальной эндоскопией, клиническими тестами на идентификацию и определением порога распознавания одоранта. Они сложны с точки зрения логистики и техники и не подходят для популяционных исследований (Yang, 2016).

5. АНОСМИЯ

Обоняние может функционировать в диапазоне от нормальной (нормосмической) до сниженной (гипосмической) и отсутствующей (аносмической) способности обнаруживать запахи. Качественное обонятельное нарушение называется дизосмией и может быть разделено на паросмию и фантосмию. Паросмия определяется искаженным восприятием запаха. Фантосмия определяется фантомным обонятельным ощущением без явного обонятельного стимула (обонятельные галлюцинации) (Boesveldt et al., 2017).

Причиной anosмии могут быть различные патологии, такие как COVID-19, нейродегенеративные заболевания, риносинусит (грипп и аллергический ринит), лекарственные препараты, старение, инсульт, вирус иммунодефицита человека, травма головы, курение, вдыхание загрязненного воздуха и многое другое (Manan et al., 2022). Необратимая

потеря обоняния может быть вызвана гибелью нейронов обонятельных рецепторов в носу или при черепно-мозговой травме, когда происходит повреждение волокон обонятельного нерва или областей мозга, обрабатывающих информацию от обонятельных рецепторов (Davidson et al., 1995). Отсутствие обоняния при рождении обычно обусловлено генетическими факторами, нарушениями в строении обонятельных луковиц и обонятельных борозд, или отсутствием обонятельного эпителия, или мутациями в генах хемосенсорных рецепторов (Waguespack 1992, Jimenez et al., 2021).

Генетически-обусловленные патологии, сопровождающиеся anosmией

Аносмия при БП. Обонятельный тракт поражается на ранних стадиях БП, приводя к потере обоняния, немоторному симптому болезни, часто предшествующему моторным (Dutta et al., 2023; Tarakad, Jankovic, 2017; Torres-Pasillas et al., 2023). Посмертные исследования материала пациентов демонстрируют наличие в обонятельной луковице телец Леви, которые могут влиять на функционирование клеток посредством таких процессов, как нарушение аксонального транспорта, синаптическая дисфункция, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума или дисрегуляция аутофагико-лизосомального пути (Dutta et al., 2023; Torres-Pasillas et al., 2023). Все эти предполагаемые механизмы обсуждаются скорее на основании признания достаточно очевидного разрушительного влияния отложения телец Леви на окружающие клетки, нежели на результатах прямого исследования. Так, синаптопатия и деградация системы дендритных отростков нейронов признаны одними из наиболее значимых последствий накопления и агрегации чужеродных белков как при БП (Dutta et al., 2023), так и при БА (Christen-Zaech et al., 2003). На первой стадии заболевания в переднем обонятельном ядре обнаруживаются включения α -синуклеина, а на четвертой стадии в ткани обонятельной луковицы проходит накопление телец Леви и обнаруживаются серьезные повреждения мозга (Braak et al., 2003; Flores-Cuadrado et al., 2021; Hubbard et al., 2007). Так, у пациентов с БП в сочетании с гипосмией были выявлены заметные различия в черве, мозжечке и островковой доле мозга относительно здоровых пациентов, кроме того, у пациентов с тяжелой гипосмией изменения отмечаются также в лобной, теменной и височной извилинах (Yu et al., 2021). Согласно исследованию 2022 г., патология, связанная с тельцами Леви, может начаться в обонятельной луковице, или в ткани голубого пятна (Voghammer et al., 2022). Тельца Леви, имеющие шаровидную форму, и нейриты Леви, имеющие нитевидную форму, обнаруживаются в обонятельных луковицах, переднем обонятельном ядре

и обонятельном тракте. На поздних стадиях заболевания они присутствуют в черной субстанции (Del Tredici et al., 2002; Torres-Pasillas et al., 2023). БП сопровождается снижением объема обонятельной луковицы и уменьшением плотности нейронов и клубочков, расположенных в ней (Cave et al., 2016; Li et al., 2016; Pearce et al., 1995; Zapiec et al., 2017). Уменьшается и объем самого обонятельного тракта (Nigro et al., 2021; Torres-Pasillas et al., 2023). При этом, согласно результатам некоторых исследований, в обонятельной луковице проходит увеличение количества дофаминергических нейронов (Huisman et al., 2004; 2008; Mundinano et al., 2011; Nigro et al., 2021).

Аносмия при БА. Болезнь Альцгеймера — распространенное нейродегенеративное заболевание с ранними клиническими проявлениями обонятельной дисфункции, которые могут использоваться как клинический маркер тяжести и прогрессирования (Zou et al., 2016). Точный патофизиологический механизм обонятельной дисфункции при БА до конца не изучен, однако текущие исследования показывают, что она связана с нарушениями фолдинга тау-белка в обонятельной луковице и области обонятельной проекции (Macknin et al., 2004). Исследование 2003 г. дало возможность предположить, что ранние патологические изменения происходят в обонятельной луковице и обонятельном тракте. Анализ информации о вскрытии 110 пациентов с БА показал, что дегенеративные изменения, наличие амилоидных бляшек межклеточном пространстве, нейрофибриллярных клубочков и извитых филаментов (“curly fibers”) в цитоплазме клеток сопровождается обонятельной дисфункцией (Christen-Zaech et al., 2003).

Патоморфологические исследования дают прямые и убедительные доказательства патологических изменений в энторинальной коре на ранней стадии БА. Нейрофибриллярные клубки и нейритные бляшки на I—II стадиях БА в основном распределены в трансэнторинальной коре (Braak, Braak, 1991). Нейропатологические изменения, связанные с гибелью проекционных нейронов и деградацией белого вещества в структурах мезиальной височной доли, особенно в энторинальной коре, могут нарушать связи между гиппокампом и неокортексом, которые необходимы для формирования памяти, в то время как дегенерация энторинальной коры влияет на активность гиппокампа, необходимую для решения задач, связанных с запахами (Braak, Braak, 1992; 1997; Claire et al., 2003). Основным фактором, влияющим на обонятельную функцию в энторинальной коре, основании и области CA1 гиппокампа, согласно исследованиям, является плотность нейрофибриллярных клубков (Wilson et al., 2007).

Аносмия очень распространена при деменции с тельцами Леви, второй по частоте заболеваемости

нейродегенеративной деменцией после БА (Fujita et al., 2020; Olichney et al., 2005). Некоторые авторы сообщают, что пациенты с тельцами Леви более склонны к anosмии, чем пациенты с БА (McShane et al., 2001).

Аносмия при сахарном диабете (СД). Аносмия может быть макро- или микрососудистым осложнением, или дисфункцией центральной нервной системы при СД (Gouveri et al., 2014; Várkonyi et al., 2014). Исследование, включающее 120 пациентов с сахарным диабетом первого типа (СД1) и 22 здоровых испытуемых, показало, что гипосмия была более распространенной среди диабетических пациентов по сравнению с недиабетическими (70.0% против 45.5%) (Falkowski et al., 2017). Предполагается многофакторный патогенез нарушений, и высказано несколько гипотез, связывающих этот феномен как с микрососудистыми (Le Floch et al., 1993; Gascon et al., 2013), так и с макрососудистыми (Weinstock et al., 1993) изменениями, с центральной диабетической невропатией (Varkonyi et al., 2014), прямым повреждением обонятельного нерва (Gouveri et al., 2014) и/или с нарушениями проводимости стимул-индуцированных нервных импульсов, включая нарушение восходящих подкорковых путей (Varkonyi et al., 2014), которые могут возникнуть при СД1. Кроме того, резистентность к инсулину и нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси также могут играть роль в регуляции ольфакторных путей (Zaghloul et al., 2018).

Снижение остроты обоняния более характерно для СД2, чем для СД1 (King, 2012; Weinstock et al., 1993). При СД2 (например, в линии Goto–Kakizaki) происходит снижение темпов нейрогенеза в основной обонятельной луковице, нарушается дифференцировка даблкортин (DCX)+ незрелых нейронов в пириформной коре, и изменяется экспрессия белка ГАМКергических интернейронов в этих областях. А с помощью вестерн-блоттинга было выявлено 17% снижения экспрессии PV (парвальбумина) в пириформной коре больных СД2 крыс по сравнению с здоровыми животными (Lietzau et al., 2018).

Другие заболевания. Многие другие заболевания также сопровождаются снижением или отсутствием обоняния, но информации и механизмах развития обонятельной дисфункции при этих заболеваниях не так много. Аносмия является одним из ранних признаков шизофрении, рассеянного склероза и других нейродегенеративных заболеваний.

Причиной снижения способности к идентификации запахов и повышения порогов их восприятия у больных *шизофренией* может быть нарушение механизмов анализа обонятельной информации, сопровождающееся снижением объема и структуры обонятельной луковицы, что подтверждается с помощью метода магнитно-резонансной

томографии (Носуля, 2013). В случае тяжелого заболевания у больных может наблюдаться обонятельный галлюциноз Гобека, для которого характерно ощущение неприятного запаха собственного тела, не вызванное какими-либо обонятельными стимулами (Тиганов et al., 1999).

На ранних стадиях *рассеянного склероза* для 40–44% пациентов также характерна гипосмия, более поздние стадии заболевания характеризуются нарушением идентификации запахов. Методы магнитно-резонансной томографии показывают, что степень выраженности этого явления коррелирует с количеством и размерами очагов демиелинизации в белом веществе мозга, его лобных и височных долях (Морозова и др., 2014).

Легкие нарушения обоняния, такие как снижение способности идентификации запахов, предшествующие двигательным и когнитивным расстройствам, встречаются также у пациентов с *БГ*. Исследования на животных моделях показали, что увеличение количества белка гентингина в обонятельных отделах головного мозга предшествовало его накоплению в других отделах. Изучение модели заболевания на мышах показало нарушение созревания нейронов ОЛ (Морозова и др., 2014).

Гипосмия также встречается на ранних стадиях *болезни Крейтцфельда–Якоба*. В качестве более позднего симптома нарушения обонятельной функции свойственны для таких нейродегенеративных заболеваний, как атаксия Фридрейха и спиноцеребеллярная атаксия 2- и 3-го типов (Le Pichon et al., 2009). Причинами anosмии могут быть *черепно-мозговые травмы*, опухоли лобной доли мозга или редкая опухоль — эстеziонейробластома (Fiani et al., 2019; Ishimaru et al., 1999), вирусные инфекции, риносинуситы и полипозы носа.

Посттравматическая обонятельная дисфункция может быть связана с разрывом обонятельных нервов или ушибом головного мозга. В случае вирусных инфекций причинным фактором считается повреждение рецепторных нейронов. Причины синоназальной обонятельной дисфункции охватывают воспалительные или механические факторы, такие как нарушение доступа к обонятельному эпителию (Hüttenbrink et al., 2013).

Патологии, приобретенные в ходе постнатального онтогенеза.

Коронавирус SARS-CoV-2. Аносмия — один из характерных симптомов COVID-19 как у детей, так и у взрослых (Howe de la Torre et al., 2023). В связи с продолжающейся эпидемией COVID-19 появилось большое количество исследований, нацеленных на то, чтобы выяснить механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 вызывает anosмию, но в данный момент они остаются невыясненными (Andrea et al., 2023; Butowt et al., 2023; David, Malkova, 2023).

Предложено большое количество теорий, которые могли бы объяснить это явление. К возможным причинам развития обонятельной дисфункции относят закупорку путей для вдыхаемого воздуха, вследствие местного воспаления и отека слизистой оболочки; воспаление и повреждение обонятельного эпителия; инфицирование и гибель нейронов обонятельных рецепторов, обонятельной луковицы, коры головного мозга; изменение в работе нейронов из-за высвобождения цитокинов и воспаления или вследствие повреждений сосудов обонятельной луковицы; вирусная нейроинвазия по ходу обонятельного нерва; инфицирование и гибель боуменовых желез (Aragao et al., 2021). Деграция боуменовых желез может играть основную роль в развитии anosмии, поскольку при anosмии часто отмечаются сухость и/или истончение слизистой оболочки носовой полости (Butowt et al., 2023), что сопровождается гибелью как рецепторных нейронов, так и вспомогательных клеток обонятельного эпителия (Ziuzia-Januszewska, Januszewski, 2022). Существует также предположение, что в развитии anosмии задействована аутоиммунная реакция (Dotan et al., 2021; Patt et al., 2023), когда иммунный ответ на SARS-CoV-2 может спровоцировать аутоиммунный ответ, приводящий к воспалительному процессу в ЦНС, сопровождающемуся стойкой anosмией (David, Malkova, 2023). Одним из наиболее убедительных объяснений anosмии при COVID-19 является теория, связывающая потерю обоняния с инфицированием и гибелью поддерживающих клеток. SARS-CoV-2 инфицирует поддерживающие клетки, которые необходимы для нормального функционирования эпителиальных клеток, что может привести к повреждению обонятельного эпителия и потере обонятельных ресничек. Однако реснички могут начать расти заново, что может объяснить быструю потерю обоняния и его восстановление после регенерации поддерживающих клеток. Иммунные же реакции возникают слишком поздно, чтобы привести к потере обоняния, но могут продлить ее (Butowt et al., 2023; Cooper et al., 2020; Howe de la Torre et al., 2023).

6. МОДЕЛИ ПАТОЛОГИЙ НА ЖИВОТНЫХ И ПРОЯВЛЕНИЕ АНОСМИИ

Модели заболеваний на животных незаменимы для понимания патогенеза и имеют решающее значение для разработки новых методов лечения. Поскольку anosмия является частью клинического спектра многих заболеваний, в данный момент существует значительное количество моделей болезней на животных, одним из проявлений которых является обонятельная дисфункция.

Модель БП. Текущие модели БП на животных фокусируются на дегенерации дофаминергических нейронов nigростриарного пути и/или образования агрегатов α -синуклеина. Действие нейротоксинов (MPTP и 6-OHDA) на грызунов и приматов

(non-human primates), а также дефицит факторов транскрипции — Nurr1, Pitx3 и других у мышей приводят к обширной потере дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции и явному двигательному дефициту, но без агрегации α -синуклеина. Напротив, модели трансгенных мышей с мутировавшим α -синуклеином индуцируют его агрегацию без нейродегенерации. Для получения моделей, сочетающих агрегацию α -синуклеина и дегенерацию нейронов nigростриарного пути, используется введение MPTP и пара-фторфенилаланина мышам и приматам, а также введение пестицидов и гербицидов лабораторным грызунам. Существуют также модели БП на мышах с нокаутом c-Rel и гиперэкспрессией PRKN-Q311X, модели трансфекции AAV- α -синуклеина грызунам и обезьянам, а также трансфекции HSV-LRRK2 G2019S мышам (Konnova, Swanberg, 2018).

Anosмия встречается у α -синуклеин A53T трансгенных мышей с бактериальной искусственной хромосомой A53T SNCA. Такие животные характеризуются накоплением α -синуклеина в определенных популяциях нейронов среднего мозга, мозжечка, стволовых отделов и спинного мозга без специфической гибели дофаминергических нейронов в черной субстанции, при этом мыши демонстрируют обонятельную дисфункцию, начиная с 9-месячного возраста (Taguchi et al., 2020). Anosмия у этой модели выявлена с помощью поведенческих методов, но прямое измерение порога чувствительности не проводилось. Отсутствие адекватных методических подходов для оценки остроты обоняния у модельных животных может быть одной из причин скудности и фрагментарности данных о нарушении обоняния на животных моделях БП.

Модель БА. Модель БА на животных можно получить двумя способами: стереотаксическим (инъекционным) методом и с помощью редактирования генома (трансгенные модели) (Иптышев и др., 2016). Стереотаксическая модель БА может быть создана путем введения бета-амилоида 1–42 (A β 42), основного компонента амилоидных бляшек. Бета-амилоид вводят в гиппокамп — структуру мозга, которая страдает одной из первых при заболевании БА (Hardy, Selkoe, 2002).

Для получения трансгенной модели в зиготу животного вводят вектор с модифицированными генетическими последовательностями, создаваемый на основе вирусов (Иптышев и др., 2016). Наиболее часто для создания трансгенных моделей БА используются мыши C57BL/6 линии мышей дикого типа: линии Tg2576, 3xTg-AD, 5XFAD и др. Все эти модели основаны на сверхэкспрессии одного или нескольких амилоидогенных мутантных генов человека (Masurkar, Devanand, 2014) и поддерживаются на генетическом фоне C57BL/6 линии, удобной в работе, разведении и изученности генотипа.

Так, трансгенная линия Tg2576 характеризуется заменами KM670/671NL в гене *APP* в гемизиготном состоянии, приводящим к оверэкспрессии *APP* человека и амилоидозу в ткани отделов головного мозга без выраженной гибели нейронов. У таких животных отмечена синаптопатия, нарушение долговременной потенциации и развитие когнитивных дисфункций к возрасту 5 мес., однако в литературе встречаются противоречивые данные на эту тему, и обонятельная функция практически не изучена (Jacobsen et al., 2006). У мышей линии 3xTg-AD внесены изменения в гены предшественника амилоидного пептида, пресенилина 1, и тау-протеина, воспроизводящие мутации нескольких наследственных форм БА у человека (*APP* Swedish, MAPP P301L и PSEN1 M146V). У таких мышей развивается возрастная прогрессирующая нейропатология, включая появление бета-амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Тест на поиск зарытой пищи (см. описание в разделе о поведенческих методах исследования обоняния) показывает, что мышам этой линии необходимо значительно больше времени, чтобы найти закопанную пищу, чем мышам контрольной линии (Mitrano et al., 2021; Oddo et al., 2003). Мыши широко используемой линии 5xFAD экспрессируют человеческие трансгены *APP* и *PSEN1* с пятью мутациями: K670N/M671L, I716V и V717I мутациями в *APP*, а также мутациями M146L и L286V в *PSEN1* (Oakley, 2006). Мутации в *APP* и *PSEN1* увеличивают выработку бета-амилоидов ($A\beta_{1-42}$), приводящую к потере нейронов и деменции. Окончания аксонов обонятельных нейронов, входящих в гломерулы обонятельных луковиц у мышей этой линии, уязвимы для дегенерации, что объясняется повышенной экспрессией амилоидогенных белков до появления бляшек. Кроме того, у 5xFAD мышей уменьшена площадь гломерул в обонятельных луковицах (Franks et al., 2015; Neuner et al., 2019), также имеются данные, указывающие на возможность нарушения экспрессии генов обонятельных рецепторов *Olfr110/111* и *Olfr544* в коре и гиппокампе (Gaudel et al., 2018). Еще одна линия мышей получена путем скрещивания трансгенных мышей JNPL3, экспрессирующих мутантный тау-белок, с мышами трансгенной линии Tg2576, воспроизводящих мутации *APP* K670_M671delinsNL (Swedish) одной из наследственных форм БА человека. Результатом скрещивания является линия TAPP с двойными мутациями (tau/*APP*). У этих мышей отложения β -амилоида замечены в том же возрасте, что и у родительской линии Tg2576, кроме того, для них характерна патология нейрофибриллярных клубков, как у линии JNPL3, значительно усиленная в лимбической системе и обонятельной коре (Lewis et al., 2001; Franks et al., 2015).

Результаты прямых измерений обонятельного порога на животных моделях БА электрофизиологическими методами в настоящий момент

в литературе отсутствуют. Все выводы о возможных нарушениях обоняния получены на основании косвенных данных о структурных изменениях ткани обонятельных луковиц и обонятельной коры, а также на основании поведенческих экспериментов с одорантами, которые в лучшем случае способны выявить сильную anosмию, но не слабо выраженную гипосмию, развивающуюся на ранних этапах патологии обонятельной системы.

Сахарный диабет. Для СД1 характерно аутоиммунное разрушение бета-клеток поджелудочной железы, следствием которого является недостаточная выработка инсулина. Существуют модели спонтанно развивающегося СД1 (мыши NOD, крысы BB и LEW.1AR1/-iddm), химическая (введение стрептозотоцина, аллоксана), генетическая (мыши AKITA) и вирусно-индуцированная (вирус Коксаки В, крысиный вирус Килхэма и др.) модели СД1 (King, 2012). При СД1 ингибируется пролиферация нервных стволовых клеток в субвентрикулярной зоне, что приводит к снижению структурной пластичности обонятельной луковицы и обонятельным нарушениям у крыс с этим заболеванием (Jing et al., 2017). Исследования на модели СД1, полученной введением стрептозотоцина (СТЗ), также показали снижение нейрогенеза в ОЛ, приводящего к обонятельной дисфункции (Wakabayashi et al., 2016).

Для СД2 характерна резистентность к инсулину и неспособность бета-клеток обеспечить достаточную компенсацию. У животных при моделировании СД2 по этой причине обычно формируют резистентность к инсулину и/или недостаточность бета-клеток. Для многих моделей также характерно ожирение (мыши Lerob/ob, крысы ZDF Rats, OLETF и др.), связанное с этим типом СД (King, 2012). Для получения модели СД2 иногда прибегают к использованию диет с высоким содержанием жиров, углеводов, сахарозы и фруктозы (Aydin et al., 2014; Deeg et al., 2015;). Среди моделей без ожирения известной является линия крыс Гото–Какидзакки, полученная путем многократного скрещивания крыс линии Вистар с наихудшей толерантностью к глюкозе (Гвазава и др., 2022; King et al., 2012). Исследования показали, что СД2 снижает нейрогенез в основной обонятельной луковице, нарушает дифференцировку DCX+ незрелых нейронов в ПК в пириформной коре и изменяет экспрессию белка ГАМКергических интернейронов в этих обонятельных областях, приводя к ухудшению обоняния и памяти в тестах с использованием одорантов в качестве обонятельных стимулов (Lietzau et al., 2018). Структурные изменения в ОЛ и нарушения обоняния также демонстрировала модель СД2, полученная введением стрептозотоцина в дозе 20 мг/кг взрослым крысам линии Вистар в течение пяти дней (Yahyaoui et al., 2023). Крысы, которым вводили СТЗ во время неонатального периода, показали увеличенное время поиска

в тесте на поиск зарытой пищи и снижение интереса к исследованию в тесте социального распознавания. Исследования показали, что обонятельная дисфункция у этих крыс связана с воспалением, опосредованным IL-1 β , и сверхэкспрессией микроРНК miR-146a. Авторы предполагают, что высокие уровни IL-1 β могут запускать активацию miR-146a как отрицательную обратную связь воспалительной реакции в ОЛ у крыс с СД 2-го типа (Jiménez et al., 2020). Как и в случае моделей БА и БП, результаты количественного измерения порога обонятельной чувствительности у животных моделей СД1 и СД2 в литературе отсутствуют. Из-за невозможности проводить количественную оценку остроты обоняния развитие всего направления исследований возможных механизмов нарушения обоняния при СД находится в зачаточном состоянии.

COVID-19. Наиболее часто встречаются работы, где в качестве модельных животных для заражения COVID-19 используются мыши (Zheng et al., 2021; Fan et al., 2022) и сирийские хомячки (Bryche, 2020; Gruber, 2022). На первоначальных этапах исследования для постановки моделей использовали также хорьки, домашний скот (свиньи и овцы), домашние птицы (куры и утки), кошки, собаки и приматы (Chu et al., 2022). Однако основными инструментами для воспроизведения клинических признаков и прогрессирования заболевания COVID-19 в настоящее время являются мыши. Эти животные, по сравнению с другими видами, легче поддаются генетической модификации, что упрощает создание сложных мультигенных моделей (Fan et al., 2022). Крысы, часто используемые для изучения различных заболеваний, в этом случае оказались неподходящими модельными животными из-за низкого связывания домена S1 SARS-CoV и поддерживают менее эффективную инфекцию, опосредованную S-белком вируса. У крыс развиваются два родственных COVID-19 заболевания — крысиный коронавирус Паркера (PRCV) и вирус сиалодакриоаденита (SDAV). Коронавирусы крыс могут вызывать как бессимптомные инфекции, так и транзиторные клинические инфекции, связанные с поражением слюнных, слезных и гардеровых желез, а также респираторного эпителия (Kohn, Clifford, 2002). Исследования молекулярно-клеточных механизмов этой патологии затруднены отсутствием результатов количественной оценки порога обонятельной чувствительности. Использование электрофизиологических методов может восполнить этот пробел.

Болезнь Гентингтона (БГ). БГ связана с умеренной гипосмией (Patino et al., 2021). В число органов, используемых для получения модели БГ, входят нематода *Caenorhabditis elegans*, плодовая мушка *Drosophila melanogaster*, мыши, крысы, овцы, свиньи и обезьяны, однако наиболее часто в качестве модельных животных используются грызуны

(Pouladi et al., 2013). Например, линия мышей с нокаутом Q175, содержащая человеческий аллель mHTT со спонтанной экспансией копий CAG в мышинном гене гентингтина (Piipponniemi et al., 2018). Еще одна модель БГ — трансгенные мыши R6/2, которые содержат укороченный с N-конца мутантный HTT (mHTT) с экспансией повторов CAG в экзоне 1 гена гентингтина (Ellgrichmann et al., 2017). Одна из наиболее часто используемых моделей — мыши YAC128 — трансгенные мыши, экспрессирующие человеческий мутантный ген YACC. Модельные животные были созданы с 46, 72 и 120 повторами CAG (YAC46, YAC72 и YAC128), экспансия которых в кодирующей области гена вызывает БГ. Мыши YAC72 и YAC46 демонстрируют умеренные поведенческие аномалии или не имеют их вовсе, в то время как для мышей YAC128 характерны моторные и когнитивные нарушения, аналогичные нарушениям при БГ у человека (Van Raamsdonk et al., 2007). У мышей YAC128 была выявлена значительная атрофия стриатума, коры и бледного шара по сравнению с диким типом, в то время как объем гиппокампа и мозжечка у линии YAC128 и мышей дикого типа не различался. Таким образом, эта модель демонстрирует избирательную дегенерацию, аналогичную наблюдаемой при БГ человека. Характер экспрессии мутантного htt у мышей YAC128 также сходен с таковым у человека при БГ (Van Raamsdonk et al., 2007). По этой модели в литературе есть только поведенческие данные, не подкрепленные объективной оценкой остроты обоняния.

Синдром Кальмана (СК) — довольно редкое наследственное заболевание, проявляющееся в снижении функций гонад. Развитие заболевания связано с нарушением миграции нейробластов из обонятельного эпителия в гипоталамус с дальнейшим нарушением регуляции гипоталамо-гонадной оси. Наиболее часто используются два модельных объекта с СК: нематода *C. elegans* и плодовая мушка *D. melanogaster*, имеющие принципиальные отличия от позвоночных животных как в устройстве обонятельного анализатора, так и в наборе обонятельных рецепторов. Зато у этих беспозвоночных обнаружены ортологи аносмина-1, ответственного за X-сцепленную форму СК (Murcia-Belmonte et al., 2022; Rugarli et al., 2002).

У дрозофилы ген ANOS1, также известный как KAL1, демонстрирует сложный паттерн экспрессии во второй половине эмбриогенеза, его транскрипты обнаруживаются в клетках, связанных с органами чувств, включая антенно-челюстной орган, осуществляющий обонятельную и вкусовую функции у личинок (Di Schiavi, Andrenacci, 2013).

Ген KAL1 у *C. elegans* влияет на морфогенез эпидермиса, развитие сенсилл хвоста самцов и ветвление аксонов (Hudson et al., 2006). Функциональный консерватизм между белками человека и нематод

делает *C. elegans* подходящим модельным животным для исследования функции гена *ANOS1 in vivo* (Rugarli et al., 2002).

Помимо беспозвоночных существуют модели мышей с нокаутированными генами, повторяющие фенотип заболевания. К появлению фенотипа, подобного СК, у SEMA3A-нокаутных мышей приводит очевидный недостаток экспрессии данного гена (Shu et al., 2022). У PROKR2-нокаутных мышей обнаруживаются выраженные дефекты развития обонятельных лукович, значительное снижение количества нейронов, продуцирующих гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в медиальной преоптической области гипоталамуса и уменьшение волокон ГнРГ-нейронов в срединном возвышении (Cisneros-Larios, Elias, 2023).

Данные о возможном снижении порога обонятельной чувствительности у животных, использованных для моделирования СК, в литературе отсутствуют, поэтому объективно оценивать остроту обоняния на этих животных моделях в настоящий момент невозможно.

Синдром Барде–Бидля (СББ). Потеря обоняния является также одним из вторичных клинических признаков синдрома СББ (Manan et al., 2022; Melluso et al. 2023; Pak et al., 2021). Чаще всего в качестве модельных животных СББ используются мыши (Kretschmer et al., 2019; Mayer et al., 2022), например с нокаутом *Bbs6*: *Bbs6/Mkks*, *Bbs8*: *Bbs8/Ttc8*, *Bbs5*: *Bbs5*. Мыши с мутациями *BBS8* демонстрируют более выраженный фенотип синдрома (Kretschmer et al., 2019). Из генов, связанных с СББ, наиболее часто мутирует *BBS1*, а на одну миссенс-мутацию (*M390R*) приходится $\approx 80\%$ мутаций в *BBS1* (Davis et al., 2007). У мышей *Bbs1 M390R/M390R* проявляются кардинальные признаки человеческого фенотипа, включая дегенерацию сетчатки, мужское бесплодие, ожирение и дефицит обоняния (Davis et al., 2007; Pak et al., 2021). Нарушения обоняния упоминаются для мышей с нокаутом *Bbs2*, *Bbs4* и *Bbs8* (Eichers et al., 2006; Kulaga et al., 2004; Nishimura et al., 2004; Rödig et al., 2022). Обонятельная дисфункция в виде частичной или полной аносмии также наблюдается при нокауте *Bbs6/Mkks* (синдром МакКьюсика–Кауфмана) (Mariman et al., 2016). Естественной моделью заболевания являются макаки-резусы (Neff et al., 2020; Peterson et al., 2019). Информация об измерении порога обонятельной чувствительности у этой модели в литературе отсутствует.

Муковисцидоз. От 12 до 71% случаев муковисцидоза сопровождаются нарушением обоняния, оказывающим существенное влияние на питание и общее состояние здоровья. Аносмия может быть обусловлена риносинуситом и стужением слизи, препятствующей нормальной работе обонятельных рецепторов (Di Lullo et al., 2020). Для моделирования муковисцидоза используются различные виды животных, в том

числе мыши, крысы, хорьки, кролики, свиньи, овцы, рыбы *Danio rerio* и плодовые мушки (McCarron et al., 2021). Преимущества мышей, по сравнению с другими модельными животными, заключаются в более низкой стоимости и высокой скорости воспроизводства, а также возможности создания трансгенных или нокаутных мышей (Guilbault et al., 2007). Модели муковисцидоза на мышцах существуют трех типов: на основе нокаута гена трансмембранного белка *Cftr* (Gawenis et al., 2019); линии с мутациями, вызывающими МВ у человека, введенными в ген *Cftr* мыши (*Phe508del*, *Gly551Asp* и *G542X*), (McHugh et al., 2018); трансгенные модели, например экспрессирующие *CFTR* человека (Gawenis et al., 2019). Однако различия в строении и функционировании организма мыши и человека приводят к ограничениям в применимости результатов, полученных на таких моделях (Guilbault et al., 2007). Модели МВ на хорьках и свиньях, демонстрируют все симптомы муковисцидоза, наблюдаемого у людей, от воспалительного доинфекционного заболевания легких, меконияльного илеуса *in utero* и связанного с муковисцидозом диабета (CFRD). Содержание этих животных сложнее и требует больших денежных затрат, чем содержание мышей и крыс (Rosen et al., 2018).

Аспириновая бронхиальная астма (АБА). АБА — это особый фенотип тяжелой астмы, основными характеристиками которого является наличие хронического полипозного риносинусита (ХПРС) и реакция на аспирин или другие ингибиторы ЦОГ-1 (Rodríguez-Jiménez et al., 2018; Spielman et al., 2020; Wangberg et al., 2020). Около 80% пациентов с АБА страдают от ослабленного или отсутствующего обоняния (Spielman et al., 2020; Tchekmedyian et al., 2022).

Моделей АБА на животных разработано немного. Некоторые авторы пишут, что таких моделей не существует (Taniguchi et al., 2019), но в 2015 г. учеными из Белоруссии была разработана модель на крысах, повторяющая клинические проявления АБА. Данная модель была получена путем сочетанного применения локальных инфекционно-аллергических раздражителей — эндотоксина кишечной палочки (липополисахарида) и ацетилсалициловой кислоты (Пашкевич и др., 2015). Изучение патоморфологической картины слизистой оболочки полости носа у крыс этой модели показало признаки хронического гиперпластического воспаления. Кроме того, для животных было характерно проявление таких признаков астмоидного состояния, как периодическое чихание и всхлипывание. Наблюдаемые результаты позволили авторам предположить, что данная модель отражает изменения, происходящие в тканях полости носа при АБА у человека (Пашкевич и др., 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение обонятельной функции сопровождаются многие нейродегенеративные заболевания. Оно встречается при БА, БП, БГ, Крейтцфельдта–Якоба и деменции с тельцами Леви (Dutta et al., 2023; Fujita et al., 2020; Le Pichon et al., 2009; Patino et al., 2021; Zou et al., 2016). Обонятельная дисфункция также встречается при СД2 и (реже) СД1, коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, черепно-мозговых травмах и новообразованиях (Davidson et al., 1995; Fiani et al., 2019; King et al., 2012; Wakabayashi et al., 2016). Для коронавирусной инфекции (Zheng et al., 2021), БА (Franks et al., 2015; Neuner et al., 2019), БП (Taguchi et al., 2020), СД1 и СД2 (Yahyaiepour et al., 2023; Wakabayashi et al., 2016), синдрома Кальмана (Cisneros-Larios, Elias, 2023) и СББ разработаны модели на животных (Davis et al., 2007; Pak et al., 2021), у которых также наблюдается снижение обонятельной функции и/или дефекты обонятельных луковиц.

Информации об аносмии и/или гипосмии у животных моделей БГ не найдено. Данные о модели АБА на животных противоречивы. Некоторые авторы утверждают, что животных моделей этого заболевания пока нет (Taniguchi et al., 2019), однако другие исследователи сообщили, что смогли получить модель этого заболевания на крысах (Пашкевич и др., 2015). Необходимо более глубокое исследование этой темы.

Информация о количественном измерении порогов остроты обоняния у модельных животных, перечисленных заболеваний в настоящий момент в литературе отсутствует, что свидетельствует об острой необходимости проведения таких исследований. Для измерения остроты обоняния у человека часто используют психофизические тесты, такие как Sniffin' Sticks (Doorduijn et al., 2020; Hummel et al., 2023; Rasmussen et al., 2023; Zhao et al., 2020), в которых испытуемый должен сказать, ощущает ли и различает ли он запахи (Mai et al., 2023). Этот тест может быть адаптирован для собак (Abrams et al., 2023), но не для лабораторных грызунов, широко используемых в моделях патологий человека.

Для измерения порогов остроты обоняния у грызунов чаще используют такие поведенческие методы, как поиск зарытой пищи (Li et al., 2013; Yang et al., 2009; Дубровская и др., 2021), тест на обонятельное привыкание/отвыкание (Yang et al., 2009; Zheng et al., 2021) и тест на обонятельную дискриминацию (Witt et al., 2009; Zou et al., 2015), которые сопряжены с рядом трудностей (Gheusi, 2008; Machado et al., 2018; Slotnick, Coppola, 2015). Эти трудности можно преодолеть электрофизиологическими методами, которые не подразумевают необходимости мотивирования животных, затрат времени на привыкание животных к помещению, в котором будет проводиться исследование. Также электрофизиологический подход исключает необходимость интерпретировать

поведение животного, что может исключить ошибки и предвзятость исследователя.

В настоящий момент электрофизиологические методы рассматриваются как перспективные методы объективной оценки остроты обоняния.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Госзадания (075-00967-23-00).

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Основной вклад в написание и редактирование работы выполнен А. В. Горской. Идея, планирование обзора, помощь в написании и редактировании статьи реализованы Д. С. Васильевым. Каждый из авторов прочел и одобрил направление рукописи для публикации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гвазава И. Г., Каримова М. В., Васильев А. В., Воротеляк Е. А. Сахарный диабет 2 типа: особенности патогенеза и экспериментальные модели на грызунах. *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2022. Т. 14(3). С. 57–68. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11751>
- Дубровская Н. М., Васильев Д. С., Туманова Н. Л., Алексеева О. С., Наливаева Н. Н. Пренатальная гипоксия нарушает обонятельную функцию в постнатальном онтогенезе крыс. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. 2021. Т. 71(3). С. 415–427. <https://doi.org/10.31857/S0044467721030035>
- Иптышев А. М., Горина Я. В., Лопатина О. Л., Комлева Ю. К., Салмина А. Б. Экспериментальные модели болезни Альцгеймера: преимущества и недостатки. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016. Т. 4. С. 5–21.
- Морозова С. В., Савватеева Д. М., Петрова Е. И. Обонятельные расстройства у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. *Неврологический журнал*. 2014. Т. 19(1). С. 4–8.
- Кирой В. Н., Косенко П. О., Шапошников П. Д., Асланян Е. В., Саевский А. И. Изменение спектральных характеристик и уровня когерентности фокальной активности обонятельной луковицы крысы в динамике ксилазин-тилетамин-золазепамового наркоза. *Сенсорные системы*.

2023. Т. 37(1). С. 65–77. <https://doi.org/10.31857/S0235009223010043>
- Носуля Е. В., Ким И. А., Борисенко Г. Н., Черных Н. М., Шпакова Е. А. Обонятельная дисфункция в практике оториноларинголога: анализ симптомов при различных патологических состояниях и у беременных. *Вестник оториноларингологии*. 2013. Т. 78(4). С. 72–77.
- Пашкевич С. Г., Еременко Ю. Е., Миронова Г. П., Гладкова Ж. А., Андрианова Т. Д., Токальчик Д. П., Рябцева С. Н., Деревянко И. А., Стукач Ю. П., Кульчицкий В. А. Экспериментальная модель аспириновой триады. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2015. Т. 3(20). С. 58–62.
- Тиганов А. С., Снежневский А. В., Орловская Д. Д. Руководство по психиатрии Т. 1. М.: Медицина, 1999. 712 с.
- Abrams K. L., Ward D. A., Sabiniewicz A., Hummel T. Olfaction evaluation in dogs with sudden acquired retinal degeneration syndrome. *Veterinary Ophthalmology*. 2023. Epub ahead of print. PMID: 37399129. <https://doi.org/10.1111/vop.13121>
- Andrea X. P., Joceline L. M. Jose O. F. Jose P. O. Human Nasal Epithelium Damage as the Probable Mechanism Involved in the Development of Post-COVID-19 Parosmia. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2023. V. 75(1). P. 458–464. <https://doi.org/10.1007/s12070-023-03559-x>
- Aragao M. F.V.V., Leal M. C., Filho O. Q.C., Fonseca T. M., Aragao L. V., Leao M. R.V.C., Valenca M. A., Andrade P. H.P., Aragao J. P.V., Neto S. S.C., Valenca M. M. Comparative study — the impact and profile of COVID-19 patients who are indicated for neuroimaging: vascular phenomena are been found in the brain and olfactory bulbs. *Medrxiv*. 2021. P. 2020.12.28.20248957. <https://doi.org/10.1101/2020.12.28.20248957>
- Arbuckle E. P., Smith G. D., Gomez M. C., Lugo J. N. Testing for odor discrimination and habituation in mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2015. No. 9. P. e52615. <https://doi.org/10.3791/52615>
- Aydin S., Aksoy A., Aydin S., Kalayci M., Yilmaz M., Kuloglu T., Citil C., Catak Z. Today's and yesterday's of pathophysiology: biochemistry of metabolic syndrome and animal models. *Nutrition*. 2014. V. 30(1). P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.05.013>
- Baum M. J. Contribution of pheromones processed by the main olfactory system to mate recognition in female mammals. *Frontiers in neuroanatomy*. 2012. V. 6. P. 20. <https://doi.org/10.3389/fnana.2012.00020>
- Beshel J., Kopell N., Kay L. M. Olfactory bulb gamma oscillations are enhanced with task demands. *Journal of Neuroscience*. 2007. V. 27(31). P. 8358–8365. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1199-07.2007>
- Boesveldt S., Postma E. M., Boak D., Welge-Luessen A., Schöpf V., Mainland J. D., Martens J., Ngai J., Duffy V. B. Anosmia — a clinical review. *Chemical senses*. 2017. V. 42(7). P. 513–523. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx025>
- Borghammer P., Just M. K., Horsager J., Skjærbæk C., Raunio A., Kok E. H., Savola S., Murayama S., Saito Y., Myllykangas L., Van Den Berge N. A postmortem study suggests a revision of the dual-hit hypothesis of Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*. 2022. V. 8(1). P. 166. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00436-2>
- Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R. A., Jansen Steur E. N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2003. V. 24(2). P. 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Braak H., Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of aging*. 1997. V. 18(4). P. 351–357. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00056-0)
- Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991. V. 82(4). P. 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Braak H., Braak E. The human entorhinal cortex: normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neuroscience research*. 1992. V. 15(1–2). P. 6–31. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(92\)90014-4](https://doi.org/10.1016/0168-0102(92)90014-4)
- Bryche B., St Albin A., Murri S., Lacôte S., Pulido C., Ar Gouilh M., Lesellier S., Servat A., Wasniewski M., Picard-Meyer E., Monchatre-Leroy E., Volmer R., Rampin O., Le Goffic R., Marianneau P., Meunier N. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain, behavior, and immunity*. 2020. V. 89. P. 579–586. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.032>
- Butowt R., Bilinska K., von Bartheld C. S. Olfactory dysfunction in COVID-19: New insights into the underlying mechanisms. *Trends in Neurosciences*. 2023. V. 46(1). P. 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.11.003>
- Cave J. W., Fujiwara N., Weibman A. R., Baker H. Cytoarchitectural changes in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. *NPJ Parkinson's disease*. 2016. V. 2(1). P. 1–3. <https://doi.org/10.1038/nnpjparkd.2016.11>
- Christen-Zaech S., Kraftsik R., Pillecuit O., Kiraly M., Martins R., Khalili K., Miklossy J. Early olfactory involvement in Alzheimer's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2003. V. 30(1). P. 20–25. <https://doi.org/10.1017/s0317167100002389>
- Chu H., Chan J. F.W., Yuen K. Y. Animal models in SARS-CoV-2 research. *Nature Methods*. 2022. V. 19(4). P. 392–394. <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01447-w>

- Cisneros-Larios B., Elias C. F. Sex differences in the coexpression of prokineticin receptor 2 and gonadal steroids receptors in mice. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2023. V. 16. P. 1057727. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.1057727>
- Claire M., Christine, F. N., Terry L. J., Left hippocampal volume loss in Alzheimer's disease is reflected in performance on odor identification: a structural MRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2003. V. 9(3). P. 459–471. <https://doi.org/10.1017/S1355617703930116>
- Cooper K. W., Brann D. H., Farruggia M. C., Bhutani S., Pellegrino R., Tsukahara T., Weinreb C., Joseph P. V., Larson E. D., Parma V., Albers M. W., Barlow L. A., Datta S. R., Di Pizio A. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage. *Neuron*. 2020. V. 107 (2). P. 219–233. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.032>
- Coronas-Samano G., Ivanova A. V., Verhagen J. V. The habituation/cross-habituation test revisited: guidance from sniffing and video tracking. *Neural plasticity*. 2016. V. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9131284>
- David P., Malkova A. Anosmia in COVID-19 and post-COVID syndrome Autoimmunity, COVID-19, Post-COVID19 Syndrome and COVID-19 Vaccination. *Academic Press*. 2023. P. 487–494. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18566-3.00010-4>
- Davidson T. M., Murphy C., Jalowayski A. A. Smell impairment: can it be reversed? *Postgraduate medicine*. 1995. V. 98(1). P. 107–118. <https://doi.org/10.1080/0325481.1995.11946020>
- Davis R. E., Swiderski R. E., Rahmouni K., Nishimura D. Y., Mullins R. F., Agassandian K., Philp A. R., Searby C. C., Andrews M. P., Thompson S., Berry C. J., Thedens D. R., Yang B., Weiss R. M., Cassell M. D., Stone E. M., Sheffield V. C. A knockin mouse model of the Bardet–Biedl syndrome 1 M390R mutation has cilia defects, ventriculomegaly, retinopathy, and obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007. V. 104(49). P. 19422–19427. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708571104>
- Deer J., Koska J., Ozias M., Reaven P. Dietary models of insulin resistance. *Metabolism*. 2015. V. 64(2). P. 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.013>
- Del Tredici K., Rüb U., De Vos R. A., Bohl J. R., Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2002. V. 61(5). P. 413–426. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.5.413>
- Di Lullo A. M., Iacotucci P., Comegna M., Amato F., Dolce P., Castaldo G., Cantone E., Carnovale V., Iengo M. Cystic fibrosis: the sense of smell. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2020. V. 34(1). P. 35–42. <https://doi.org/10.1177/1945892419870450>
- Di Schiavi E., Andrenacci D. Invertebrate models of kallmann syndrome: molecular pathogenesis and new disease genes. *Current genomics*. 2013. V. 14(1). P. 2–10. <https://doi.org/10.2174/138920213804999174>
- Doorduyn A. S., de van der Schueren M. A.E., van de Rest O., de Leeuw F. A., Fieldhouse J. L.P., Kester M. I., Teunissen C. E., Scheltens P., van der Flier W. M., Visser M., Boesveldt S. Olfactory and gustatory functioning and food preferences of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared to controls: the NUDAD project. *Journal of Neurology*. 2020. V. 267(1). P. 144–152. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09561-0>
- Dotan A., Muller S., Kanduc D., David P., Halpert G., Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2021. V. 20(4). P. 102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
- Doty R. L. Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. *American journal of rhinology*. 2007. V. 21(4). P. 460–473. <https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.3043>
- Dutta D., Karthik K., Holla V. V., Kamble N., Yadav R., Pal P. K., Mahale R. R. Olfactory bulb volume, olfactory sulcus depth in Parkinson's disease, atypical parkinsonism. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2023. V. 10(5). P. 794–801. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13733>
- Eichers E. R., Paylor R., Lewis R. A., Bi W., Lin X., Meehan T. P., Stockton D. W., Justice M. J., Lupski J. R. Phenotypic characterization of Bbs4 null mice reveals age-dependent penetrance and variable expressivity. *Human genetics*. 2006. V. 120. P. 211–226. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0197-y>
- Ellrichmann G., Blusch A., Fatoba O., Brunner J., Reick C., Hayardeny L., Hayden M., Sehr D., Winklhofer K. F., Saft C., Gold R. Laquinimod treatment in the R6/2 mouse model. *Scientific reports*. 2017. V. 7(1). P. 4947. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04990-1>
- Falkowski B., Chudziński M., Jakubowska E., Duda-Sobczak A. Association of olfactory function with the intensity of self-reported physical activity in adults with type 1 diabetes. *Pol Arch Intern Med*. 2017. V. 127(7–8). P. 476–480. <https://doi.org/10.20452/pamw.4073>
- Fan C., Wu Y., Rui X., Yang Y., Ling C., Liu S., Liu S., Wang Y. Animal models for COVID-19: advances, gaps and perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022. V. 7(1). P. 220. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01087-8>
- Fiani B., Quadri S. A., Cathel A., Farooqui M., Ramachandran A., Siddiqi I., Ghanchi H., Zafar A., Berman B. W., Siddiqi J. Esthesioneuroblastoma: a comprehensive review of diagnosis, management, and current treatment options. *World neurosurgery*. 2019. V. 126. P. 194–211. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.014>
- Flores-Cuadrado A., Saiz-Sanchez D., Mohedano-Moriano A., Lamas-Cenjor E., Leon-Olmo V.,

- Martinez-Marcos A., Ubeda-Bañon I. Astrogliosis and sexually dimorphic neurodegeneration and microgliosis in the olfactory bulb in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*. 2021. V. 7(1). P. 11. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-00154-7>
- Franks K. H., Chuah M. I., King A. E., Vickers J. C. Connectivity of pathology: the olfactory system as a model for network-driven mechanisms of Alzheimer's disease pathogenesis. *Frontiers in aging neuroscience*. 2015. V. 7. P. 234. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00234>
- Fujita M., Ho G., Takamatsu Y., Wada R., Ikeda K., Hashimoto M. Possible Role of Amyloidogenic Evolvability in Dementia with Lewy Bodies: Insights from Transgenic Mice Expressing P123H β -Synuclein. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. V. 21(8). P. 2849. <https://doi.org/10.3390/ijms21082849>
- Gawenis L. R., Hodges C. A., McHugh D.R., Valerio D. M., Miron A., Cotton C. U., Liu J., Walker N. M., Strubberg A. M., Gillen A. E., Mutolo M. J., Kotzamanis G., Bosch J., Harris A., Drumm M. L., Clarke L. L. A BAC transgene expressing human CFTR under control of its regulatory elements rescues CFTR knockout mice. *Scientific Reports*. 2019. V. 9(1). P. 11828. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48105-4>
- Gascón C., Santaolalla F., Martínez A., Sánchez Del Rey A. Usefulness of the BAST-24 smell and taste test in the study of diabetic patients: a new approach to the determination of renal function. *Acta oto-laryngologica*. 2013. V. 133(4). P. 400–404. <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.746471>
- Gaudel F., Stephan D., Landel V., Sicard G., Féron F., Guiraudie-Capraz G. Expression of the Cerebral Olfactory Receptors Olfr110/111 and Olfr544 Is Altered During Aging and in Alzheimer's Disease-Like Mice. *Mol Neurobiol*. 2018. V. 56. P. 2057–2072. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1196-4>
- Gheusi G. Behavioral Methods in Olfactory Research. *Encyclopedia of Neuroscience*. Berlin, Heidelberg. Springer, 2008. 4398 p. https://doi.org/10.1007/978-3-540-29678-2_590
- Gouveri E., Katotomichelakis M., Gouveris H., Danielides V., Maltezos E., Papanas N. Olfactory dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an additional manifestation of microvascular disease? *Angiology*. 2014. V. 65(10). P. 869–876. <https://doi.org/10.1177/0003319714520956>
- Gruber A. D., Firsching T. C., Trimpert J., Dietert K. Hamster models of COVID-19 pneumonia reviewed: How human can they be? *Veterinary Pathology*. 2022. V. 59(4). P. 528–545. <https://doi.org/10.1177/03009858211057197>
- Guilbault C., Saeed Z., Downey G. P., Radzioch D. Cystic fibrosis mouse models. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2007. V. 36(1). P. 1–7. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0184TR>
- Hardy J., Selkoe D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002. V. 297(5580). P. 353–356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- Howe de la Torre S., Parlatini V., Cortese S. Long-term central nervous system (CNS) consequences of COVID-19 in children. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2023. V. 23(8). P. 703–720. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2239500>
- Hubbard P. S., Esiri M. M., Reading M., McShane R., Nagy Z. Alpha-synuclein pathology in the olfactory pathways of dementia patients. *Journal of anatomy*. 2007. V. 211(1). P. 117–124. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2007.00748.x>
- Hudson M. L., Kinnunen T., Cinar H. N., Chisholm A. D. C. elegans Kallmann syndrome protein KAL-1 interacts with syndecan and glypican to regulate neuronal cell migrations. *Developmental biology*. 2006. V. 294(2). P. 352–365. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.02.036>
- Huisman E., Uylings H. B.M., Hoogland P. V. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2004. V. 19(6). P. 687–692. <https://doi.org/10.1002/mds.10713>
- Huisman E., Uylings H. B.M., Hoogland P. V. Gender-related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008. V. 23(10). P. 1407–1413. <https://doi.org/10.1002/mds.22009>
- Hummel T., Liu D. T., Müller C. A., Stuck B. A., Welge-Lüssen A., Hähner A. Olfactory Dysfunction: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2023. V. 120(9). P. 146. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0411>
- Hüttenbrink K. B., Hummel T., Berg D., Gasser T., Hähner A. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013. V. 110(1–2). P. 1. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0001>
- Ishimaru T., Miwa T., Nomura M., Iwato M., Furukawa M. Reversible hyposmia caused by intracranial tumour. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1999. V. 113(8). P. 750–753. <https://doi.org/10.1017/s0022215100145104>
- Jacobsen J. S., Wu C. C., Redwine J. M., Comery T. A., Arias R., Bowlby M., Martone R., Morrison J. H., Pangalos M. N., Reinhart P. H., Bloom F. E. Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. V. 103(13). P. 5161–5166. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600948103>
- Jing Y., Qi C. C., Yuan L., Liu X. W., Gao L. P., Yin J. Adult neural stem cell dysfunction in the subventricular zone of the lateral ventricle leads to diabetic olfactory defects. *Neural Regeneration*

- Research*. 2017. V. 12(7). P. 1111–1118. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.211190>
- Jamain S., Radyushkin K., Hammerschmidt K., Granon S., Boretius S., Varoqueaux F., Ramanantsoa N., Gallego J., Ronnenberg A., Winter D., Frahm J., Fischer J., Bourgeron T., Ehrenreich H., Brose N. Reduced social interaction and ultrasonic communication in a mouse model of monogenic heritable autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008. V. 105(5). P. 1710–1715. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711555105>
- Jimenez, R.C., Casajuana-Martin, N., García-Recio, A. Alcántara L., Pardo L., Campillo M., Gonzalez F. The mutational landscape of human olfactory G protein-coupled receptors. *BMC Biol*. 2021. V. 19. P. 21. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-00962-0>
- Jiménez A., Organista-Juárez D., Torres-Castro A., Guzmán-Ruiz M.A, Estudillo E., Guevara-Guzmán R. Olfactory dysfunction in diabetic rats is associated with miR-146a overexpression and inflammation. *Neurochemical Research*. 2020. V. 45(8). P. 1781–1790. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03041-y>
- King A. J.F. The use of animal models in diabetes research. *British journal of pharmacology*. 2012. V. 166(3). P. 877–894. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x>
- Kohn D. F., Clifford C. B. Biology and diseases of rats. *Laboratory animal medicine*. 2002. P. 121–165. <https://doi.org/10.1016/B978-012263951-7/50007-7>
- Konnova E. A., Swanberg M. Animal models of Parkinson's disease. Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects. Brisbane. *Exon Publications*. 2018. P. 83–106. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch5>
- Kosenko P. O., Smolikov A. B., Voynov V. B., Shaposhnikov P. D., Saevskiy A. I., Kiroy V. N. Effect of Xylazine-Tiletamine-Zolazepam on the Local Field Potential of the Rat Olfactory Bulb. *Comp Med*. 2020 V. 70(6). P. 492–498. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-20-990015>
- Kretschmer V., Patnaik S. R., Kretschmer F., Chawda M. M., Hernandez-Hernandez V., May-Simera H. L. Progressive characterization of visual phenotype in Bardet–Biedl syndrome mutant mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019. V. 60(4). P. 1132–1143. <https://doi.org/10.1167/jovs.18-25210>
- Kulaga H. M., Patnaik S. R., Kretschmer F., Chawda M. M., Hernandez-Hernandez V., May-Simera H. L. Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nature genetics*. 2004. V. 36(9). P. 994–998. <https://doi.org/10.1038/ng1418>
- Le Floch J. P., Le Lièvre G., Labroue M., Paul M., Peynegre R., Perlemuter L. et al. Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes care*. 1993. V. 16(6). P. 934–937. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.6.934>
- Le Pichon C. E., Valley M.T, Polymenidou M., Chesler A. T., Sagdullaev B. T., Aguzzi A., Firestein S. Olfactory behavior and physiology are disrupted in prion protein knockout mice. *Nature neuroscience*. 2009. V. 12(1). P. 60–69. <https://doi.org/10.1038/nn.2238>
- Lewis J., Dickson D. W., Lin W. L., Chisholm L., Corral A., Jones G., Yen S. H., Sahara N., Skipper L., Yager D., Eckman C., Hardy J., Hutton M., McGowan E. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science*. 2001. V. 293(5534). P. 1487–1491. <https://doi.org/10.1126/science.1058189>
- Li F., Ponissery-Saidu S., Yee K. K., Wang H., Chen M. L., Iguchi N., Zhang G., Jiang P., Reisert J., Huang L. Heterotrimeric G protein subunit G γ 13 is critical to olfaction. *Journal of Neuroscience*. 2013. V. 33(18). P. 7975–7984. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5563-12.2013>
- Li J., Gu C. Z., Su J. B., Zhu L. H., Zhou Y., Huang H. Y., Liu C. F. Changes in olfactory bulb volume in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016. V. 11(2). P. e0149286. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149286>
- Lietzau G., Davidsson W., Östenson C. G., Chiazza F., Nathanson D., Pintana H., Skogsberg J., Klein T., Nyström T., Darsalia V., Patrone C. Type 2 diabetes impairs odour detection, olfactory memory and olfactory neuroplasticity; effects partly reversed by the DPP-4 inhibitor Linagliptin. *Acta neuropathologica communications*. 2018. V. 6. P. 1–15. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0517-1>
- Luo A. H., Cannon E. H., Wekesa K. S., Lyman R. F., Vandenberg J. G., Anholt R. R. Impaired olfactory behavior in mice deficient in the α subunit of Go. *Brain research*. 2002. V. 941(1–2). P. 62–71. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)02566-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02566-0)
- Machado C. F., Reis-Silva T.M., Lyra C. S., Felicio L. F., Malnic B. Buried food-seeking test for the assessment of olfactory detection in mice. *Bio-protocol*. 2018. V. 8(12). P. e2897–e2897. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.2897>
- Macknin J. B., Higuchi M., Lee V. M., Trojanowski J. Q., Doty R. L. Olfactory dysfunction occurs in transgenic mice overexpressing human τ protein. *Brain research*. 2004. V. 1000(1–2). P. 174–178. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.01.047>
- Mai Y., Klockow M., Haehner A., Hummel T. Self-assessment of olfactory function using the “Sniffin’Sticks”. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2023. V. 280(8). P. 1–13. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07872-7>
- Manan H. A., Yahya N., Han P., Hummel T. A. A systematic review of olfactory-related brain structural changes in patients with congenital or acquired anosmia. *Brain Structure and Function*.

2022. V. 227(1). P. 1–26. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02397-3>
- Mariman E. C., Vink R. G., Roumans N. J., Bouwman F. G., Stumpel C. T., Aller E. E., van Baak M. A., Wang P. The cilium: a cellular antenna with an influence on obesity risk. *British Journal of Nutrition*. 2016. V. 116(4). P. 576–592. <https://doi.org/10.1017/S0007114516002282>
- Martin C., Gervais R., Hugues E., Messaoudi B., Ravel N. Learning Modulation of Odor-Induced Oscillatory Responses in the Rat Olfactory Bulb: A Correlate of Odor Recognition? *J. Neurosci*. 2004. V. 24. P. 389–397. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3433-03.2004>
- Masurkar A. V., Devanand D. P. Olfactory dysfunction in the elderly: basic circuitry and alterations with normal aging and Alzheimer’s disease. *Current geriatrics reports*. 2014. V. 3. P. 91–100. <https://doi.org/10.1007/s13670-014-0080-y>
- Mathis S., Le Masson G., Soulages A., Duval F., Carla L., Vallat J. M., Solé G. Olfaction and anosmia: From ancient times to COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021. V. 425. P. 117433. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117433>
- Mayer S. K., Thomas J., Helms M., Kothapalli A., Cherascu I., Salesevic A., Stalter E., Wang K., Datta P., Searby C., Seo S., Hsu Y., Bhattarai S., Sheffield V. C., Drack A. V. Progressive retinal degeneration of rods and cones in a Bardet-Biedl syndrome type 10 mouse model. *Disease Models & Mechanisms*. 2022. V. 15(9). P. dmm049473. <https://doi.org/10.1242/dmm.049473>
- McCarron A., Parsons D., Donnelley M. Animal and cell culture models for cystic fibrosis: which model is right for your application? *The American Journal of Pathology*. 2021. V. 191(2). P. 228–242. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.10.017>
- McHugh D.R., Steele M. S., Valerio D. M., Miron A., Mann R. J., LePage D.F., Conlon R. A., Cotton C. U., Drumm M. L., Hodges C. A. A G542X cystic fibrosis mouse model for examining nonsense mutation directed therapies. *PLoS One*. 2018. V. 13(6). P. e0199573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199573>
- McShane R.H., Nagy Z., Esiri M. M., King E., Joachim C., Sullivan N., Smith A. D. Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer’s pathology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001. V. 70(6). P. 739–743. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.6.739>
- Melluso A., Secondulfo F., Capolongo G., Capasso G., Zacchia M. Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2023. V. 19. P. 115–132. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S338653>
- Meredith T. L., Caprio J., Kajiura S. M. Sensitivity and specificity of the olfactory epithelia of two elasmobranch species to bile salts. *J. Exp. Biol*. 2012. V. 215. P. 2660–2667. <https://doi.org/10.1242/jeb.066241>
- Mitrano D. A., Houle S. E., Pearce P., Quintanilla R. M., Lockhart B. K., Genovese B. C., Schendzielos R. A., Croushore E. E., Dymond E. M., Bogenpohl J. W., Grau H. J., Webb L. S. Olfactory dysfunction in the 3xTg-AD model of Alzheimer’s disease. *IBRO Neuroscience Reports*. 2021. V. 10. P. 51–61. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2020.12.004>
- Mundiñano I. C., Caballero M. C., Ordóñez C., Hernandez M., DiCauldo C., Marcilla I., Erro M. E., Tuñon M. T., Luquin M. R. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta neuropathologica*. 2011. V. 122. P. 61–74. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0830-2>
- Murcia-Belmonte V., Tercero-Díaz M., Barrasa-Martín D., López de la Vieja S., Muñoz-López M., Esteban P. F. Anosmin 1 N-terminal domains modulate prokineticin receptor 2 activation by prokineticin 2. *Cellular Signalling*. 2022. V. 98. P. 110417. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110417>
- Murphy C. Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2019. V. 15(1). P. 11–24. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0097-5>
- Nakazawa A., Nakazawa H., Kaji S., Ishii S. Oscillatory Electric Potential on the Olfactory Epithelium Observed during the Breeding Migration Period in the Japanese Toad, *Bufo japonicus*. *Zoological Sciences*. 2000. V. 17. P. 293–300. <https://doi.org/10.2108/jsz.17.293>
- Neff E. P. A natural macaque model of Bardet-Biedl appears in Oregon. *Lab Animal*. 2020. V. 49(1). P. 17–17. <https://doi.org/10.1038/s41684-019-0449-9>
- Neuner S. M., Heuer S. E., Huentelman M. J., O’Connell K.M.S., Kaczorowski C. C. Harnessing genetic complexity to enhance translatability of Alzheimer’s disease mouse models: a path toward precision medicine. *Neuron*. 2019. V. 101(3). P. 399–411. e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.040>
- Nigro P., Chiappiniello A., Simoni S., Paolini Paoletti F., Cappelletti G., Chiarini P., Filidei M., Eusebi P., Guercini G., Santangelo V., Tarducci R., Calabresi P., Parnetti L., Tambasco N. Changes of olfactory tract in Parkinson’s disease: a DTI tractography study. *Neuroradiology*. 2021. V. 63. P. 235–242. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02551-4>
- Nishimura D. Y., Fath M., Mullins R. F., Searby C., Andrews M., Davis R., Andorf J. L., Mykytyn K., Swiderski R. E., Yang B., Carmi R., Stone E. M., Sheffield V. C. Bbs2-null mice have neurosensory deficits, a defect in social dominance, and retinopathy associated with mislocalization of rhodopsin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004. V. 101(47). P. 16588–16593. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406165101>

- Oakley H., Cole S. L., Logan S., Maus E., Shao P., Craft J., Guillozet-Bongaarts A., Ohno M., Disterhoft J., Van Eldik L., Berry R., Vassar R. Intraneuronal β -amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *Journal of Neuroscience*. 2006. V. 26(40). P. 10129–10140. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006>
- Oddo S., Caccamo A., Shepherd J. D., Murphy M. P., Golde T. E., Kaye R., Metherate R., Mattson M. P., Akbari Y., LaFerla F. M. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular A β and synaptic dysfunction. *Neuron*. 2003. V. 39(3). P. 409–421. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00434-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00434-3)
- Olichney J. M., Murphy C., Hofstetter C. R., Foster K., Hansen L. A., Thal L. J., Katzman R. Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005. V. 76(10). P. 1342–1347. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.032003>
- Pak T. K., Carter C. S., Zhang Q., Huang S. C., Searby C., Hsu Y., Taugher R. J., Vogel T., Cychosz C. C., Genova R., Moreira N. N., Stevens H., Wemmie J. A., Pieper A. A., Wang K., Sheffield V. C. A mouse model of Bardet-Biedl Syndrome has impaired fear memory, which is rescued by lithium treatment. *PLoS genetics*. 2021. V. 17(4). P. e1009484. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009484>
- Patino J., Karagas N. E., Chandra S., Thakur N., Stimming E. F. Olfactory dysfunction in Huntington's disease. *Journal of Huntington's disease*. 2021. V. 10(4). P. 413–422. <https://doi.org/10.3233/JHD-210497>
- Patt Y. S., Fisher L., David P., Bergwerk M., Shoenfeld Y. Autoimmunity, COVID-19 Omicron Variant, and Olfactory Dysfunction: A Literature Review. *Diagnostics*. 2023. V. 13(4). P. 641. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040641>
- Pearce R. K.B., Hawkes C. H., Daniel S. E. The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1995. V. 10(3). P. 283–287. <https://doi.org/10.1002/mds.870100309>
- Peterson S. M., McGill T.J., Puthussery T., Stoddard J., Renner L., Lewis A. D., Colgin L. M.A., Gayet J., Wang X., Prongay K., Cullin C., Dozier B. L., Ferguson B., Neuringer M. Bardet-Biedl Syndrome in rhesus macaques: A nonhuman primate model of retinitis pigmentosa. *Experimental eye research*. 2019. V. 189. P. 107825. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107825>
- Piiponniemi T. O., Parkkari T., Heikkinen T., Puoliväli J., Park L. C., Cachope R., Kopanitsa M. V. Impaired performance of the Q175 mouse model of Huntington's disease in the touch screen paired associates learning task. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2018. V. 12. P. 226. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00226>
- Pouladi M. A., Morton A. J., Hayden M. R. Choosing an animal model for the study of Huntington's disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013. V. 14(10). P. 708–721. <https://doi.org/10.1038/nrn3570>
- Prediger R. D., Aguiar A. S. Jr, Rojas-Mayorquin A.E., Figueiredo C. P., Matheus F. C., Ginestet L., Chevarin C., Bel E. D., Mongeau R., Hamon M., Lanfumey L., Raisman-Vozari R. Single intranasal administration of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine in C57BL/6 mice models early preclinical phase of Parkinson's disease. *Neurotoxicity research*. 2010. V. 17. P. 114–129. <https://doi.org/10.1007/s12640-009-9087-0>
- Rasmussen V. F., Rasmussen D., Thrysoe M., Karlsson P., Madsen M., Kristensen K., Nyengaard J. R., Terkelsen A. J., Vestergaard E. T., Ovesen T. Cranial Nerve Affection in Adolescents with Type 1 Diabetes Assessed by Corneal Confocal Microscopy, Smell and Taste Tests. *Pediatric Diabetes*. 2023. V. 2023. P. 2709361. <https://doi.org/10.1155/2023/2709361>
- Rödiger N., Sellmann K., Dos Santos Guilherme M., Nguyen V. T.T., Cleppien D., Stroh A., May-Simera H.L., Endres K. Behavioral Phenotyping of Bbs6 and Bbs8 Knockout Mice Reveals Major Alterations in Communication and Anxiety. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. V. 23(23). P. 14506. <https://doi.org/10.3390/ijms232314506>
- Rodríguez-Jiménez J.C., Moreno-Paz F.J., Terán L. M., Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: current topics and trends. *Respiratory medicine*. 2018. V. 135. P. 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.002>
- Rolen S. H., Caprio J. Bile salts are effective taste stimuli in channel catfish. *J. Exp. Biol.* 2008. V. 211. P. 2786–2791. <https://doi.org/10.1242/jeb.018648>
- Rosen B. H., Chanson M., Gawenis L. R., Liu J., Sofoluwe A., Zoso A., Engelhardt J. F. Animal and model systems for studying cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018. T. 17(2). P. S28–S34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.09.001>
- Rugarli E. I., Di Schiavi E., Hilliard M. A., Arbucci S., Ghezzi C., Faccioli A., Coppola G., Ballabio A., Bazzicalupo P. The Kallmann syndrome gene homolog in *C. elegans* is involved in epidermal morphogenesis and neurite branching. *Development and Diseases*. 2002. V.129(5). P. 1283–1294. <https://doi.org/10.1242/dev.129.5.1283>
- Schmachtenberg O. Histological and electrophysiological properties of crypt cells from the olfactory epithelium of the marine teleost *Trachurus symmetricus*. *J Comp Neurol* 2006. V. 495(1). P. 113–121. <https://doi.org/10.1002/cne.20847>
- Shu M., Wu H., Wei S., Shi Y., Li Z., Cheng Y., Fang L., Xu C. Identification and Functional Characterization of a Novel Variant in the SEMA3A Gene in a Chinese Family with Kallmann Syndrome. *International*

- Journal of Endocrinology*. 2022. V. 2022. P. 2504660. <https://doi.org/10.1155/2022/2504660>
- Slotnick B., Coppola D. M. Odor-cued taste avoidance: a simple and robust test of mouse olfaction. *Chemical Senses*. 2015. V. 40(4). P. 269–278. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv005>
- Spielman D. B., Overdevest J., Gudis D. A. Olfactory outcomes in the management of aspirin exacerbated respiratory disease related chronic rhinosinusitis. *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2020. V. 6(4). P. 207–213. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.07.001>
- Su C. Y., Menuz K., Carlson J. R. Olfactory perception: receptors, cells, and circuits. *Cell*. 2009. V. 139(1). P. 45–59. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.015>
- Taguchi T., Ikuno M., Hondo M., Parajuli L. K., Taguchi K., Ueda J., Sawamura M., Okuda S., Nakanishi E., Hara J., Uemura N., Hatanaka Y., Ayaki T., Matsuzawa S., Tanaka M., El-Agnaf O.M.A., Koike M., Yanagisawa M., Uemura M. T., Yamakado H., Takahashi R. β -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia: a prodromal Parkinson's disease model. *Brain*. 2020. V. 143(1). P. 249–265. <https://doi.org/10.1093/brain/awz380>
- Taniguchi M., Mitsui C., Hayashi H., Ono E., Kajiwara K., Mita H., Watai K., Kamide Y., Fukutomi Y., Sekiya K., Higashi N. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergy International*. 2019. V. 68(3). P. 289–295. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.05.001>
- Tarakad A., Jankovic J. Anosmia and ageusia in Parkinson's disease. *International review of neurobiology*. 2017. V. 133. P. 541–556. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.028>
- Tchekmedyan R., Lundberg M., Buchheit K. M., Maurer R., Gakpo D., Mullur J., Bensko J. C., Laidlaw T. M. Loss of smell in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease impacts mental health and quality of life. *Clinical & Experimental Allergy*. 2022. V. 52(12). P. 1414–1421. <https://doi.org/10.1111/cea.14157>
- Torres-Pasillas G., Chi-Castañeda D., Carrillo-Castilla P., Marín G., Hernández-Aguilar M.E., Aranda-Abreu G.E., Manzo J., García L. I. Olfactory Dysfunction in Parkinson's Disease, Its Functional and Neuroanatomical Correlates. *NeuroSci*. 2023. V. 4(2). P. 134–151. <https://doi.org/10.3390/neurosci4020013>
- Tricas T. C., Kajiura S. M., Summers A. P. Response of the hammerhead shark olfactory epithelium to amino acid stimuli. *J. Comp. Physiol.* 2009. V. 195. P. 947–954. <https://doi.org/10.1007/s00359-009-0470-3>
- Van Raamsdonk J. M., Warby S. C., Hayden M. R. Selective degeneration in YAC mouse models of Huntington disease. *Brain research bulletin*. 2007. V. 72(2–3). P. 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.10.018>
- Várkonyi T., Körei A., Putz Z., Kempler P. Olfactory dysfunction in diabetes: a further step in exploring central manifestations of neuropathy? *Angiology*. 2014. V. 65(10). P. 857–860. <https://doi.org/10.1177/0003319714526971>
- Waguespack R. W. Congenital Anosmia. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1992. V. 118(1). P. 10. <https://doi.org/10.1001/archotol.1992.01880010012002>
- Wakabayashi T., Hidaka R., Fujimaki S., Asashima M., Kuwabara T. Diabetes impairs Wnt3 protein-induced neurogenesis in olfactory bulbs via glutamate transporter 1 inhibition. *Journal of Biological Chemistry*. 2016. V. 291(29). P. 15196–15211. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.672857>
- Wangberg H., White A. A. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *Current opinion in immunology*. 2020. V. 66. P. 9–13. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.02.006>
- Weber E. M., Olsson I. A.S. Maternal behavior in *Mus musculus* sp.: an ethological review. *Applied Animal Behavior Science*. 2008. V. 114(1–2). P. 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2008.06.006>
- Weinstock R. S., Wright H. N., Smith D. U. Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiology & behavior*. 1993. V. 53(1). P. 17–21. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90005-z](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90005-z)
- Wilson R. S., Arnold S. E., Schneider J. A., Tang Y., Bennett D. A. The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007. V. 78(1). P. 30–35. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.099721>
- Witt R. M., Galligan M. M., Despinoy J. R., Segal R. Olfactory behavioral testing in the adult mouse. *Journal of Visualized Experiments*. 2009. V. 23. P. e949. <https://doi.org/10.3791/949>
- Yahyaiepour H., Ganji F., Sepehri H., Nazari Z. The effect of type 2 diabetes on the olfactory bulb structure of Wistar rats. *Nova Biologica Reperta*. 2023. V. 10(1). P. 11–16.
- Yang J., Pinto J. M. The epidemiology of olfactory disorders. *Current otorhinolaryngology reports*. 2016. V. 4(2). P. 130–141. <https://doi.org/10.1007/s40136-016-0120-6>
- Yang M., Crawley J. N. Simple behavioral assessment of mouse olfaction. *Current protocols in neuroscience*. 2009. V. 48(1). P. 8.24.1–8.24.12. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0824s48>
- Yu Q., Cai Z., Li C., Xiong Y., Yang Y., He S., Tang H., Zhang B., Du S., Yan H., Chang C., Wang N. A novel Spectrum contrast mapping method for functional magnetic resonance imaging data analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2021. V. 15. P. 739668. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.739668>
- Zaghloul H., Pallayova M., Al-Nuaimi O., Hovis K. R., Taheri S. Association between diabetes mellitus and olfactory dysfunction: current perspectives and future

- directions. *Diabetic Medicine*. 2018. V. 35(1). P. 41–52. <https://doi.org/10.1111/dme.13542>
- Zapiec B., Dieriks B. V., Tan S., Faull R. L. M., Mombaerts P., Curtis M. A. A ventral glomerular deficit in Parkinson's disease revealed by whole olfactory bulb reconstruction. *Brain*. 2017. V. 140(10). P. 2722–2736. <https://doi.org/10.1093/brain/awx208>
- Zhang C., Hara T. J. Lake char (*Salvelinus namaycush*) olfactory neurons are highly sensitive and specific to bile acids. *J. Comp. Physiol.* 2009. A 195. P. 203–215. <https://doi.org/10.1007/s00359-008-0399-y>
- Zhao Y., He Y., He R., Zhou Y., Pan H., Zhou X., Zhu L., Zhou X., Liu Z., Xu Q., Sun Q., Tan J., Yan X., Tang B., Guo J. The discriminative power of different olfactory domains in Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*. 2020. V. 11. P. 420. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00420>
- Zheng J., Wong L. R., Li K., Verma A. K., Ortiz M. E., Wohlford-Lenane C., Leidinger M. R., Knudson C. M., Meyerholz D. K., McCray P. B. Jr, Perlman S. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature*. 2021. V. 589(7843). P. 603–607. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2943-z>
- Ziuzia-Januszevska L., Januszevski M. Pathogenesis of olfactory disorders in COVID-19. *Brain Sciences*. 2022. V. 12(4). P. 449. <https://doi.org/10.3390/brainsci12040449>.
- Zou J., Wang W., Pan Y. W., Lu S., Xia Z. Methods to measure olfactory behavior in mice. *Current protocols in toxicology*. 2015. V. 63(1). P. 11.18. 1–11.18.21. <https://doi.org/10.1002/0471140856.tx1118s63>
- Zou Y. M., Lu D., Liu L. P., Zhang H. H., Zhou Y. Y. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2016. V.12. P. 869–875. <https://doi.org/10.2147/NDT.S104886>.

Problems of diagnostics of dysfunctions of the olfactory analyzer of laboratory animals on the basis of behavioral and electrophysiological methods of research

A. V. Gorskaya^a, D. S. Vasilev^{a,#}

^a*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS
194223, Saint Petersburg, Thorez, 44, Russia*

[#]*E-mail: dvasilyev@bk.ru*

Olfactory impairment (decreased acuity, impaired adequate identification of odorants) reduces the quality of life of patients and can be a symptom of a wide range of pathologies of the organism, in particular neurodegenerative processes in the brain. Quantitative measurement of olfactory acuity is necessary for diagnostics of olfactory dysfunctions, monitoring the dynamics of olfaction after pharmacological or surgical treatment. The searching for optimal methods of analyzing olfactory thresholds on animal models of human diseases accompanied by anosmia and comparing them with those in humans seems to be especially urgent problem at the moment. This is necessary for the selection of a valid animal model for the evaluation of new drugs and development the therapy for a wide range of pathologies.

The review analyzes publications devoted to the study of diseases accompanied by anosmia or hyposmia, their zootropic models, and methods of olfactory function assessment. Models for COVID19, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, diabetes types (1 and 2 type), Kalman syndrome, and Bardet-Biedl syndrome, for which olfactory dysfunction and/or defects of olfactory system are present, were analyzed. The review notes the paucity of data on the measurement of olfactory thresholds in model animals.

Key words: anosmia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, diabetes, COVID-19

REFERENCES

- Abrams K. L., Ward D. A., Sabiniewicz A., Hummel T. Olfaction evaluation in dogs with sudden acquired retinal degeneration syndrome. *Veterinary Ophthalmology*. 2023. Epub ahead of print. PMID: 37399129. <https://doi.org/10.1111/vop.13121>
- Andrea X. P., Joceline L. M. Jose O. F. Jose P. O. Human Nasal Epithelium Damage as the Probable Mechanism Involved in the Development of Post-COVID-19 Parosmia. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2023. V. 75(1). P. 458–464. <https://doi.org/10.1007/s12070-023-03559-x>
- Aragao M. F. V.V., Leal M. C., Filho O. Q.C., Fonseca T. M., Aragao L. V., Leao M. R.V.C., Valenca M. A., Andrade P. H.P., Aragao J. P.V., Neto S. S.C., Valenca M. M. Comparative study—the impact and profile of COVID-19 patients who are indicated for neuroimaging: vascular phenomena are been found in the brain and olfactory bulbs. *Medrxiv*. 2021. P. 2020.12.28.20248957. <https://doi.org/10.1101/2020.12.28.20248957>
- Arbuckle E. P., Smith G. D., Gomez M. C., Lugo J. N. Testing for odor discrimination and habituation in mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2015. V. 99. P. e52615. <https://doi.org/10.3791/52615>
- Aydin S., Aksoy A., Aydin S., Kalayci M., Yilmaz M., Kuloglu T., Citil C., Catak Z. Today's and yesterday's of pathophysiology: biochemistry of metabolic syndrome and animal models. *Nutrition*. 2014. V. 30(1). P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.05.013>
- Baum M. J. Contribution of pheromones processed by the main olfactory system to mate recognition in female mammals. *Frontiers in neuroanatomy*. 2012. V. 6. P. 20. <https://doi.org/10.3389/fnana.2012.00020>
- Beshel J., Kopell N., Kay L. M. Olfactory bulb gamma oscillations are enhanced with task demands. *Journal of Neuroscience*. 2007. V. 27(31). P. 8358–8365. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1199-07.2007>
- Boesveldt S., Postma E. M., Boak D., Welge-Luessen A., Schöpf V., Mainland J. D., Martens J., Ngai J., Duffy V. B. Anosmia — a clinical review. *Chemical senses*. 2017. V. 42(7). P. 513–523. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx025>
- Borghammer P., Just M. K., Horsager J., Skjærbaek C., Raunio A., Kok E. H., Savola S., Murayama S., Saito Y., Myllykangas L., Van Den Berge N. A postmortem study suggests a revision of the dual-hit hypothesis of Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*. 2022. V. 8(1). P. 166. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00436-2>
- Braak H., Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of aging*. 1997. V. 18(4). P. 351–357. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00056-0)
- Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991. V. 82(4). P. 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Braak H., Braak E. The human entorhinal cortex: normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neuroscience research*. 1992. V. 15(1–2). P. 6–31. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(92\)90014-4](https://doi.org/10.1016/0168-0102(92)90014-4)
- Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R. A., Jansen Steur E. N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2003. V. 24(2). P. 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Bryche B., St Albin A., Murri S., Lacôte S., Pulido C., Ar Gouilh M., Lesellier S., Servat A., Wasniewski M., Picard-Meyer E., Monchatre-Leroy E., Volmer R., Rampin O., Le Goffic R., Marianneau P., Meunier N. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain, behavior, and immunity*. 2020. V. 89. P. 579–586. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.032>
- Butowt R., Bilinska K., von Bartheld C. S. Olfactory dysfunction in COVID-19: New insights into the underlying mechanisms. *Trends in Neurosciences*. 2023. V. 46(1). P. 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.11.003>
- Cave J. W., Fujiwara N., Weibman A. R., Baker H. Cytoarchitectural changes in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. *NPJ Parkinson's disease*. 2016. V. 2(1). P. 1–3. <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2016.11>
- Christen-Zaech S., Kraftsik R., Pillevuit O., Kiraly M., Martins R., Khalili K., Miklossy J. Early olfactory involvement in Alzheimer's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2003. V. 30(1). P. 20–25. <https://doi.org/10.1017/s0317167100002389>
- Chu H., Chan J. F.W., Yuen K. Y. Animal models in SARS-CoV-2 research. *Nature Methods*. 2022. V. 19(4). P. 392–394. <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01447-w>
- Cisneros-Larios B., Elias C. F. Sex differences in the coexpression of prokineticin receptor 2 and gonadal steroids receptors in mice. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2023. V. 16. P. 1057727. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.1057727>
- Claire M., Christine, F.N., Terry L. J. Left hippocampal volume loss in Alzheimer's disease is reflected in performance on odor identification: a structural MRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2003. V. 9(3). P. 459–471. <https://doi.org/10.1017/S1355617703930116>
- Cooper K. W., Brann D. H., Farruggia M. C., Bhutani S., Pellegrino R., Tsukahara T., Weinreb C., Joseph P. V., Larson E. D., Parma V., Albers M. W., Barlow L. A., Datta S. R., Di Pizio A. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage. *Neuron*. 2020. V. 107(2). P. 219–233. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.032>

- Coronas-Samano G., Ivanova A. V., Verhagen J. V. The habituation/cross-habituation test revisited: guidance from sniffing and video tracking. *Neural plasticity*. 2016. V. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9131284>
- David P., Malkova A. Anosmia in COVID-19 and post-COVID syndrome. *Autoimmunity, COVID-19, Post-COVID19 Syndrome and COVID-19 Vaccination*. Academic Press. 2023. P. 487–494. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18566-3.00010-4>
- Davidson T. M., Murphy C., Jalowayski A. A. Smell impairment: can it be reversed? *Postgraduate medicine*. 1995. V. 98(1). P. 107–118. <https://doi.org/10.1080/0325481.1995.11946020>
- Davis R. E., Swiderski R. E., Rahmouni K., Nishimura D. Y., Mullins R. F., Agassandian K., Philp A. R., Searby C. C., Andrews M. P., Thompson S., Berry C. J., Thedens D. R., Yang B., Weiss R. M., Cassell M. D., Stone E. M., Sheffield V. C. A knockin mouse model of the Bardet–Biedl syndrome 1 M390R mutation has cilia defects, ventriculomegaly, retinopathy, and obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007. V. 104(49). P. 19422–19427. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708571104>
- Deer J., Koska J., Ozias M., Reaven P. Dietary models of insulin resistance. *Metabolism*. 2015. V. 64(2). P. 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.013>
- Del Tredici K., Rüb U., De Vos R. A., Bohl J. R., Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2002. V. 61(5). P. 413–426. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.5.413>
- Di Lullo A. M., Iacotucci P., Comegna M., Amato F., Dolce P., Castaldo G., Cantone E., Carnovale V., Iengo M. Cystic fibrosis: the sense of smell. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2020. V. 34(1). P. 35–42. <https://doi.org/10.1177/1945892419870450>
- Di Schiavi E., Andrenacci D. Invertebrate models of Kallmann syndrome: molecular pathogenesis and new disease genes. *Current genomics*. 2013. V. 14(1). P. 2–10. <https://doi.org/10.2174/138920213804999174>
- Doorduyn A. S., de van der Schueren M. A.E., van de Rest O., de Leeuw F. A., Fieldhouse J. L.P., Kester M. I., Teunissen C. E., Scheltens P., van der Flier W. M., Visser M., Boesveldt S. Olfactory and gustatory functioning and food preferences of patients with Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment compared to controls: the NUDAD project. *Journal of Neurology*. 2020. V. 267(1). P. 144–152. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09561-0>
- Dotan A., Muller S., Kanduc D., David P., Halpert G., Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2021. V. 20(4). P. 102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
- Doty R. L. Office procedures for quantitative assessment of olfactory function *American journal of rhinology*. 2007. V. 21(4). P. 460–473. <https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.3043>
- Dubrovskaja N. M., Vasil’ev D.S., Tumanova N. L., Alekseeva O. S., Nalivaeva N. N. *Prenatal’naya gipoksiya narushaet obonyatel’nyuyu funkciyu v postnatal’nom ontogeneze krysa* [Prenatal hypoxia disturbs olfactory function in postnatal ontogenesis of rats]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel’nosti im. I. P. Pavlova* [I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity]. 2021. V. 71(3). P. 415–427 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0044467721030035>
- Dutta D., Karthik K., Holla V. V., Kamble N., Yadav R., Pal P. K., Mahale R. R. Olfactory bulb volume, olfactory sulcus depth in Parkinson’s disease, atypical parkinsonism. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2023. V. 10(5). P. 794–801. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13733>
- Eichers E. R., Paylor R., Lewis R. A., Bi W., Lin X., Meehan T. P., Stockton D. W., Justice M. J., Lupski J. R. Phenotypic characterization of Bbs4 null mice reveals age-dependent penetrance and variable expressivity. *Human genetics*. 2006. V. 120. P. 211–226. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0197-y>
- Ellrichmann G., Blusch A., Fatoba O., Brunner J., Reick C., Hayardeny L., Hayden M., Sehr D., Winklhofer K. F., Saft C., Gold R. Laquinimod treatment in the R6/2 mouse model. *Scientific reports*. 2017. V. 7(1). P. 4947. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04990-1>
- Falkowski B., Chudziński M., Jakubowska E., Duda-Sobczak A. Association of olfactory function with the intensity of self-reported physical activity in adults with type 1 diabetes. *Pol Arch Intern Med*. 2017. V. 127(7–8). P. 476–80. <https://doi.org/10.20452/pamw.4073>
- Fan C., Wu Y., Rui X., Yang Y., Ling C., Liu S., Liu S., Wang Y. Animal models for COVID-19: advances, gaps and perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022. V. 7(1). P. 220. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01087-8>
- Fiani B., Quadri S. A., Cathel A., Farooqui M., Ramachandran A., Siddiqi I., Ghanchi H., Zafar A., Berman B. W., Siddiqi J. Esthesioneuroblastoma: a comprehensive review of diagnosis, management, and current treatment options. *World neurosurgery*. 2019. V. 126. P. 194–211. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.014>
- Flores-Cuadrado A., Saiz-Sanchez D., Mohedano-Moriano A., Lamas-Cenjor E., Leon-Olmo V., Martinez-Marcos A., Ubeda-Bañon I. Astrogliosis and sexually dimorphic neurodegeneration and microgliosis in the olfactory bulb in Parkinson’s disease. *NPJ Parkinson’s Disease*. 2021. V. 7(1). P. 11. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-00154-7>
- Franks K. H., Chuah M. I., King A. E., Vickers J. C. Connectivity of pathology: the olfactory system as a model for network-driven mechanisms of Alzheimer’s disease pathogenesis. *Frontiers in aging neuroscience*.

2015. V. 7. P. 234. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00234>
- Fujita M., Ho G., Takamatsu Y., Wada R., Ikeda K., Hashimoto M. Possible Role of Amyloidogenic Evolvability in Dementia with Lewy Bodies: Insights from Transgenic Mice Expressing P123H β -Synuclein. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. V. 21(8). P. 2849. <https://doi.org/10.3390/ijms21082849>
- Gascón C., Santaolalla F., Martínez A., Sánchez Del Rey A. Usefulness of the BAST-24 smell and taste test in the study of diabetic patients: a new approach to the determination of renal function. *Acta oto-laryngologica*. 2013. V. 133(4). P. 400–404. <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.746471>
- Gaudel F., Stephan D., Landel V., Sicard G., Féron F., Guiraudie-Capraz G. Expression of the Cerebral Olfactory Receptors Olfr110/111 and Olfr544 Is Altered During Aging and in Alzheimer's Disease-Like Mice. *Mol Neurobiol* 2018. V. 56. P. 2057–2072. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1196-4>
- Gawenis L. R., Hodges C. A., McHugh D.R., Valerio D. M., Miron A., Cotton C. U., Liu J., Walker N. M., Strubberg A. M., Gillen A. E., Mutolo M. J., Kotzamanis G., Bosch J., Harris A., Drumm M. L., Clarke L. L. A BAC transgene expressing human CFTR under control of its regulatory elements rescues CFTR knockout mice. *Scientific Reports*. 2019. V. 9(1). P. 11828. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48105-4>
- Gheusi G. Behavioral Methods in Olfactory Research. *Encyclopedia of Neuroscience*. Berlin, Heidelberg. Springer, 2008. 4398 p. https://doi.org/10.1007/978-3-540-29678-2_590
- Gouveri E., Katotomichelakis M., Gouveris H., Danielides V., Maltezos E., Papanas N. Olfactory dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an additional manifestation of microvascular disease? *Angiology*. 2014. V. 65(10). P. 869–876. <https://doi.org/10.1177/0003319714520956>
- Gruber A. D., Firsching T. C., Trimpert J., Dietert K. Hamster models of COVID-19 pneumonia reviewed: How human can they be? *Veterinary Pathology*. 2022. V. 59(4). P. 528–545. <https://doi.org/10.1177/03009858211057197>
- Guilbault C., Saeed Z., Downey G. P., Radzioch D. Cystic fibrosis mouse models. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2007. V. 36(1). P. 1–7. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2006-0184TR>
- Gvazava I. G., Karimova M. V., Vasil'ev A.V., Voroteljak E. A. *Saharnyj diabet 2 tipa: osobennosti patogeneza i jeksperimental'nye modeli na gryzunah* [Type 2 diabetes mellitus: pathogenic features and experimental models in rodents]. *Acta Naturae* [Acta Naturae]. 2022. V. 14(3). P. 57–68 (in Russian). <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11751>
- Hardy J., Selkoe D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002. V. 297. P. 353–356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- Howe de la Torre S., Parlatini V., Cortese S. Long-term central nervous system (CNS) consequences of COVID-19 in children. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2023. V. 23(8). P. 703–720. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2239500>
- Hubbard P. S., Esiri M. M., Reading M., McShane R., Nagy Z. Alpha-synuclein pathology in the olfactory pathways of dementia patients. *Journal of anatomy*. 2007. V. 211(1). P. 117–124. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2007.00748.x>
- Hudson M. L., Kinnunen T., Cinar H. N., Chisholm A. D. C. elegans Kallmann syndrome protein KAL-1 interacts with syndecan and glypican to regulate neuronal cell migrations. *Developmental biology*. 2006. V. 294(2). P. 352–365. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.02.036>
- Huisman E., Uylings H. B.M., Hoogland P. V. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2004. V. 19(6). P. 687–692. <https://doi.org/10.1002/mds.10713>
- Huisman E., Uylings H. B.M., Hoogland P. V. Gender-related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008. V. 23(10). P. 1407–1413. <https://doi.org/10.1002/mds.22009>
- Hummel T., Liu D. T., Müller C. A., Stuck B. A., Welge-Lüssen A., Hähner A. Olfactory Dysfunction: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2023. V. 120(9). P. 146. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0411>
- Hüttenbrink K. B., Hummel T., Berg D., Gasser T., Hähner A. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013. V. 110(1–2). P. 1. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0001>
- Iptyshev A. M., Gorina Ja.V., Lopatina O. L., Komleva Ju.K., Salmina A. B. *Jeksperimental'nye modeli bolezni Al'cgejmery: preimushhestva i nedostatki* [Experimental models of Alzheimer's disease: advantages and disadvantages]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2016. V. 4(100). P. 5–21 (in Russian).
- Ishimaru T., Miwa T., Nomura M., Iwato M., Furukawa M. Reversible hyposmia caused by intracranial tumour. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1999. V. 113(8). P. 750–753. <https://doi.org/10.1017/s0022215100145104>
- Jacobsen J. S., Wu C. C., Redwine J. M., Comery T. A., Arias R., Bowlby M., Martone R., Morrison J. H., Pangalos M. N., Reinhart P. H., Bloom F. E. Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. V.103(13). P. 5161–6. doi: 10.1073/pnas.0600948103.

- Jamain S., Radyushkin K., Hammerschmidt K., Granon S., Boretius S., Varoqueaux F., Ramanantsoa N., Gallego J., Ronnenberg A., Winter D., Frahm J., Fischer J., Bourgeron T., Ehrenreich H., Brose N. Reduced social interaction and ultrasonic communication in a mouse model of monogenic heritable autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008. V. 105(5). P. 1710–1715. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711555105>
- Jimenez, R.C., Casajuana-Martin, N., García-Recio, A. Alcántara L., Pardo L., Campillo M., Gonzalez F. The mutational landscape of human olfactory G protein-coupled receptors. *BMC Biol*. 2021. V. 19. P. 21. doi: 10.1186/s12915–021–00962–0
- Jiménez A., Organista-Juárez D., Torres-Castro A., Guzmán-Ruiz M.A., Estudillo E., Guevara-Guzmán R. Olfactory dysfunction in diabetic rats is associated with miR-146a overexpression and inflammation. *Neurochemical Research*. 2020. V. 45(8). P. 1781–1790. <https://doi.org/10.1007/s11064–020–03041-y>
- Jing Y., Qi C. C., Yuan L., Liu X. W., Gao L. P., Yin J. Adult neural stem cell dysfunction in the subventricular zone of the lateral ventricle leads to diabetic olfactory defects. *Neural Regeneration Research*. 2017. V. 12(7). P. 1111–1118. <https://doi.org/10.4103/1673–5374.211190>
- King A. J.F. The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*. 2012. V. 166(3). P. 877–894. <https://doi.org/10.1111/j.1476–5381.2012.01911.x>
- Kiroj V. N., Kosenko P. O., SHaposhnikov P.D., Aslanyan E. V., Saevskij A. I. *Izmenenie spektral'nykh harakteristik i urovnya kogerentnosti fokal'noj aktivnosti obonyatel'noj lukovicy krysy v dinamike ksilazin-tiletaminzolazepamovogo narkoza* [Changes in the spectral characteristics and level of coherence of the focal activity of the rat olfactory bulb in the dynamics of xylazine-tiletaminzolazepam anesthesia] *Sensornye Sistemy* [Sensory systems]. 2023. V. 37(1). P. 65–77 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0235009223010043>
- Kohn D. F., Clifford C. B. Biology and diseases of rats. *Laboratory animal medicine*. 2002. P. 121–165. <https://doi.org/10.1016/B978–012263951–7/50007–7>
- Konnova E. A., Swanberg M. Animal models of Parkinson's disease. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Brisbane. *Exon Publications*. 2018. P. 83–106. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch5>
- Kosenko P. O., Smolikov A. B., Voynov V. B., Shaposhnikov P. D., Saevskiy A. I., Kiroj V. N. Effect of Xylazine-Tiletamine-Zolazepam on the Local Field Potential of the Rat Olfactory Bulb. *Comp Med*. 2020. V. 70(6). P. 492–498. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-20–990015>
- Kretschmer V., Patnaik S. R., Kretschmer F., Chawda M. M., Hernandez-Hernandez V., May-Simera H. L. Progressive characterization of visual phenotype in Bardet-Biedl syndrome mutant mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019. V. 60(4). P. 1132–1143. <https://doi.org/10.1167/iovs.18–25210>
- Kulaga H. M., Patnaik S. R., Kretschmer F., Chawda M. M., Hernandez-Hernandez V., May-Simera H. L. Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nature genetics*. 2004. V. 36(9). P. 994–998. <https://doi.org/10.1038/ng1418>
- Le Floch J. P., Le Lièvre G., Labroue M., Paul M., Peynegre R., Perlemuter L. et al. Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes care*. 1993. V. 16.(6). P. 934–937. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.6.934>
- Le Pichon C. E., Valley M.T, Polymenidou M., Chesler A. T., Sagdullaev B. T., Aguzzi A., Firestein S. Olfactory behavior and physiology are disrupted in prion protein knockout mice. *Nature neuroscience*. 2009. V. 12(1). P. 60–69. <https://doi.org/10.1038/nn.2238>
- Lewis J., Dickson D. W., Lin W. L., Chisholm L., Corral A., Jones G., Yen S. H., Sahara N., Skipper L., Yager D., Eckman C., Hardy J., Hutton M., McGowan E. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science*. 2001. V. 293. P. 1487–1491. <https://doi.org/10.1126/science.1058189>
- Li F., Ponissery-Saidu S., Yee K. K., Wang H., Chen M. L., Iguchi N., Zhang G., Jiang P., Reiser J., Huang L. Heterotrimeric G protein subunit G γ 13 is critical to olfaction. *Journal of Neuroscience*. 2013. V. 33(18). P. 7975–7984. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5563–12.2013>
- Li J., Gu C. Z., Su J. B., Zhu L. H., Zhou Y., Huang H. Y., Liu C. F. Changes in olfactory bulb volume in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016. V. 11. (2). P. e0149286. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149286>
- Lietzau G., Davidsson W., Östenson C. G., Chiazza F., Nathanson D., Pintana H., Skogsberg J., Klein T., Nyström T., Darsalia V., Patrone C. Type 2 diabetes impairs odour detection, olfactory memory and olfactory neuroplasticity; effects partly reversed by the DPP-4 inhibitor Linagliptin. *Acta neuropathologica communications*. 2018. V. 6. P. 1–15. <https://doi.org/10.1186/s40478–018–0517–1>
- Luo A. H., Cannon E. H., Wekesa K. S., Lyman R. F., Vandenberg J. G., Anholt R. R. Impaired olfactory behavior in mice deficient in the α subunit of Go. *Brain research*. 2002. V. 941(1–2). P. 62–71. [https://doi.org/10.1016/s0006–8993\(02\)02566–0](https://doi.org/10.1016/s0006–8993(02)02566–0)
- Machado C. F., Reis-Silva T.M., Lyra C. S., Felicio L. F., Malnic B. Buried food-seeking test for the assessment of olfactory detection in mice. *Bio-protocol*. 2018. V. 8(12). P. e2897–e2897. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.2897>

- Macknin J. B., Higuchi M., Lee V. M., Trojanowski J. Q., Doty R. L. Olfactory dysfunction occurs in transgenic mice overexpressing human τ protein. *Brain research*. 2004. V. 1000(1–2). P. 174–178. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.01.047>
- Mai Y., Klockow M., Haehner A., Hummel T. Self-assessment of olfactory function using the “Sniffin’Sticks”. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2023. V. 280(8). P. 1–13. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07872-7>
- Manan H. A., Yahya N., Han P., Hummel T. A. A systematic review of olfactory-related brain structural changes in patients with congenital or acquired anosmia. *Brain Structure and Function*. 2022. V. 227(1). P. 1–26. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02397-3>
- Mariman E. C., Vink R. G., Roumans N. J., Bouwman F. G., Stumpel C. T., Aller E. E., van Baak M. A., Wang P. The cilium: a cellular antenna with an influence on obesity risk. *British Journal of Nutrition*. 2016. V. 116(4). P. 576–592. <https://doi.org/10.1017/S0007114516002282>
- Martin C., Gervais R., Hugues E., Messaoudi B., Ravel N. Learning Modulation of Odor-Induced Oscillatory Responses in the Rat Olfactory Bulb: A Correlate of Odor Recognition. *J. Neurosci*. 2004. V. 24. P. 389–397. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3433-03.2004>
- Masurkar A. V., Devanand D. P. Olfactory dysfunction in the elderly: basic circuitry and alterations with normal aging and Alzheimer’s disease. *Current geriatrics reports*. 2014. V. 3. P. 91–100. <https://doi.org/10.1007/s13670-014-0080-y>
- Mathis S., Le Masson G., Soulages A., Duval F., Carla L., Vallat J. M., Solé G. Olfaction and anosmia: From ancient times to COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021. V. 425. P. 117433. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117433>
- Mayer S. K., Thomas J., Helms M., Kothapalli A., Cherascu I., Salesevic A., Stalter E., Wang K., Datta P., Searby C., Seo S., Hsu Y., Bhattarai S., Sheffield V. C., Drack A. V. Progressive retinal degeneration of rods and cones in a Bardet-Biedl syndrome type 10 mouse model. *Disease Models & Mechanisms*. 2022. V. 15(9). P. dmm049473. <https://doi.org/10.1242/dmm.049473>
- McCarron A., Parsons D., Donnelley M. Animal and cell culture models for cystic fibrosis: which model is right for your application? *The American Journal of Pathology*. 2021. V. 191(2). P. 228–242. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.10.017>
- McHugh D.R., Steele M. S., Valerio D. M., Miron A., Mann R. J., LePage D.F., Conlon R. A., Cotton C. U., Drumm M. L., Hodges C. A. A G542X cystic fibrosis mouse model for examining nonsense mutation directed therapies. *PLoS One*. 2018. V. 13(6). P. e0199573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199573>
- McShane R.H., Nagy Z., Esiri M. M., King E., Joachim C., Sullivan N., Smith A. D. Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer’s pathology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001. V. 70(6). P. 739–743. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.6.739>
- Melluso A., Secondulfo F., Capolongo G., Capasso G., Zacchia M. Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2023. V. 19. P. 115–132. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S338653>
- Meredith T. L., Caprio J., Kajiura S. M. Sensitivity and specificity of the olfactory epithelia of two elasmobranch species to bile salts. *J. Exp. Biol*. 2012. V. 215. P. 2660–2667. <https://doi.org/10.1242/jeb.066241>
- Mitrano D. A., Houle S. E., Pearce P., Quintanilla R. M., Lockhart B. K., Genovese B. C., Schendzielos R. A., Croushore E. E., Dymond E. M., Bogenpohl J. W., Grau H. J., Webb L. S. Olfactory dysfunction in the 3xTg-AD model of Alzheimer’s disease. *IBRO Neuroscience Reports*. 2021. V. 10. P. 51–61. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2020.12.004>
- Morozova S. V., Savvateeva D. M., Petrova E. I. *Obonjatel’nye rasstrojstva u pacientov s nejrodegenerativnymi zabolevanijami* [Olfactory disorders in patients with neurodegenerative diseases]. *Neurologicheskij zhurnal* [Neurological journal]. 2014. V. 19(1). P. 4–8 (in Russian).
- Mundiñano I.C, Caballero M. C., Ordóñez C., Hernandez M., DiCaudo C., Marcilla I., Erro M. E., Tuñon M. T., Luquin M. R. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta neuropathologica*. 2011. V. 122. P. 61–74. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0830-2>
- Murcia-Belmonte V., Tercero-Díaz M., Barrasa-Martín D., López de la Vieja S., Muñoz-López M., Esteban P. F. Anosmin 1 N-terminal domains modulate prokineticin receptor 2 activation by prokineticin 2. *Cellular Signalling*. 2022. V. 98. P. 110417. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110417>
- Murphy C. Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2019. V. 15(1). P. 11–24. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0097-5>
- Nakazawa A., Nakazawa H., Kaji S., Ishii S. Oscillatory Electric Potential on the Olfactory Epithelium Observed during the Breeding Migration Period in the Japanese Toad, *Bufo japonicus*. *Zoological Sciences*. 2000. V. 17. P. 293–300. <https://doi.org/10.2108/jsz.17.293>
- Neff E. P. A natural macaque model of Bardet-Biedl appears in Oregon. *Lab. Animal*. 2020. V. 49(1). P. 17–17. <https://doi.org/10.1038/s41684-019-0449-9>

- Neuner S. M., Heuer S. E., Huentelman M. J., O'Connell K.M.S., Kaczorowski C. C. Harnessing genetic complexity to enhance translatability of Alzheimer's disease mouse models: a path toward precision medicine. *Neuron*. 2019. V. 101(3). P. 399–411. e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.040>
- Nigro P., Chiappiniello A., Simoni S., Paolini Paoletti F., Cappelletti G., Chiarini P., Filidei M., Eusebi P., Guercini G., Santangelo V., Tarducci R., Calabresi P., Parnetti L., Tambasco N. Changes of olfactory tract in Parkinson's disease: a DTI tractography study. *Neuroradiology*. 2021. V. 63. P. 235–242. <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02551-4>
- Nishimura D. Y., Fath M., Mullins R. F., Searby C., Andrews M., Davis R., Andorf J. L., Mykytyn K., Swiderski R. E., Yang B., Carmi R., Stone E. M., Sheffield V. C. Bbs2-null mice have neurosensory deficits, a defect in social dominance, and retinopathy associated with mislocalization of rhodopsin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004. V. 101(47). P. 16588–16593. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407165101>
- Nosulia E. V., Kim I. A., Borisenko G. N., Chernykh N. M., Shpakova E. A. *Obonyatel'naya disfunkciya v praktike otorinolaringologa: analiz simptomov pri razlichnyh patologicheskikh sostoyaniyah i u beremennyh* [Olfactory dysfunction encountered in the practical work of the otorhinolaryngologist: the analysis of symptoms of different pathological conditions and in the pregnant women]. *Vestnik Otorino-Laringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2013. V. 78(4). P. 72–77 (in Russian).
- Oakley H., Cole S. L., Logan S., Maus E., Shao P., Craft J., Guillozet-Bongaarts A., Ohno M., Disterhoft J., Van Eldik L., Berry R., Vassar R. Intraneuronal β -amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *Journal of Neuroscience*. 2006. V. 26(40). P. 10129–10140. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1202-06.2006>
- Oddo S., Caccamo A., Shepherd J. D., Murphy M. P., Golde T. E., Kaye R., Metherate R., Mattson M. P., Akbari Y., LaFerla F. M. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular A β and synaptic dysfunction. *Neuron*. 2003. V. 39(3). P. 409–421. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00434-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00434-3)
- Olichney J. M., Murphy C., Hofstetter C. R., Foster K., Hansen L. A., Thal L. J., Katzman R. Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005. V. 76(10). P. 1342–1347. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.032003>
- Pak T. K., Carter C. S., Zhang Q., Huang S. C., Searby C., Hsu Y., Taugher R. J., Vogel T., Cychosz C. C., Genova R., Moreira N. N., Stevens H., Wemmie J. A., Pieper A. A., Wang K., Sheffield V. C. A mouse model of Bardet-Biedl Syndrome has impaired fear memory, which is rescued by lithium treatment. *PLoS genetics*. 2021. V. 17(4). P. e1009484. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009484>
- Pashkevich S. G., Eremenko Ju.E., Mironova G. P., Gladkova Zh.A., Andrianova T. D., Tokal'chik D.P., Rjabceva S. N., Derevjanko I. A., Stukach Ju.P., Kul'chickij V. A. *Jeksperimental'naja model' aspirinovoj triady* [Experimental model of the Samter's triad]. *Otorinolaringologija. Vostochnaja Evropa* [Otorhinolaryngology. Eastern Europe]. 2015. V. 3. P. 58–62 (in Russian).
- Patino J., Karagas N. E., Chandra S., Thakur N., Stimming E. F. Olfactory dysfunction in Huntington's disease. *Journal of Huntington's disease*. 2021. V. 10(4). P. 413–422. <https://doi.org/10.3233/JHD-210497>
- Patt Y. S., Fisher L., David P., Bergwerk M., Shoenfeld Y. Autoimmunity, COVID-19 Omicron Variant, and Olfactory Dysfunction: A Literature Review. *Diagnostics*. 2023. V. 13(4). P. 641. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040641>
- Pearce R. K.B., Hawkes C. H., Daniel S. E. The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1995. V. 10(3). P. 283–287. <https://doi.org/10.1002/mds.870100309>
- Peterson S. M., McGill T.J., Puthussery T., Stoddard J., Renner L., Lewis A. D., Colgin L. M.A., Gayet J., Wang X., Prongay K., Cullin C., Dozier B. L., Ferguson B., Neuringer M. Bardet-Biedl Syndrome in rhesus macaques: A nonhuman primate model of retinitis pigmentosa. *Experimental eye research*. 2019. V. 189. P. 107825. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107825>
- Piipponiemi T. O., Parkkari T., Heikkinen T., Puoliväli J., Park L. C., Cachope R., Kopanitsa M. V. Impaired performance of the Q175 mouse model of Huntington's disease in the touch screen paired associates learning task. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2018. V. 12. P. 226. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00226>
- Pouladi M. A., Morton A. J., Hayden M. R. Choosing an animal model for the study of Huntington's disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013. V. 14(10). P. 708–721. <https://doi.org/10.1038/nrn3570>
- Prediger R. D., Aguiar A. S. Jr, Rojas-Mayorquin A.E., Figueiredo C. P., Matheus F. C., Ginestet L., Chevarin C., Bel E. D., Mongeau R., Hamon M., Lanfumey L., Raisman-Vozari R. Single intranasal administration of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine in C57BL/6 mice models early preclinical phase of Parkinson's disease. *Neurotoxicity research*. 2010. V. 17. P. 114–129. <https://doi.org/10.1007/s12640-009-9087-0>
- Rasmussen V. F., Rasmussen D., Thrysoe M., Karlsson P., Madsen M., Kristensen K., Nyengaard J. R., Terkelsen A. J., Vestergaard E. T., Ovesen T. Cranial Nerve Affection in Adolescents with Type 1 Diabetes

- Assessed by Corneal Confocal Microscopy, Smell and Taste Tests. *Pediatric Diabetes*. 2023. V. 2023. P. 2709361. <https://doi.org/10.1155/2023/2709361>
- Rödiger N., Sellmann K., Dos Santos Guilherme M., Nguyen V. T. T., Cleppien D., Stroh A., May-Simera H. L., Endres K. Behavioral Phenotyping of Bbs6 and Bbs8 Knockout Mice Reveals Major Alterations in Communication and Anxiety. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. V. 23. P. 14506. <https://doi.org/10.3390/ijms232314506>
- Rodríguez-Jiménez J. C., Moreno-Paz F. J., Terán L. M., Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: current topics and trends. *Respiratory medicine*. 2018. V. 135. P. 62—75. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.002>
- Rolen, S. H., Caprio, J. Bile salts are effective taste stimuli in channel catfish. *J. Exp. Biol.* 2008. V. 211. P. 2786—2791. <https://doi.org/10.1242/jeb.018648>
- Rosen B. H., Chanson M., Gawenis L. R., Liu J., Sofoluwe A., Zoso A., Engelhardt J. F. Animal and model systems for studying cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018. V. 17(2). P. S28—S34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.09.001>
- Rugarli E. I., Di Schiavi E., Hilliard M. A., Arbucci S., Ghezzi C., Faccioli A., Coppola G., Ballabio A., Bazzicalupo P. The Kallmann syndrome gene homolog in *C. elegans* is involved in epidermal morphogenesis and neurite branching. *Development and Diseases* 2002. V. 129(5). P. 1283—1294. <https://doi.org/10.1242/dev.129.5.1283>
- Schmachtenberg O. Histological and electrophysiological properties of crypt cells from the olfactory epithelium of the marine teleost *Trachurus symmetricus*. *J Comp Neurol* 2006. V. 495(1). P. 113—121. <https://doi.org/10.1002/cne.20847>
- Shu M., Wu H., Wei S., Shi Y., Li Z., Cheng Y., Fang L., Xu C. Identification and Functional Characterization of a Novel Variant in the SEMA3A Gene in a Chinese Family with Kallmann Syndrome. *International Journal of Endocrinology*. 2022. V. 2022. P. 2504660. <https://doi.org/10.1155/2022/2504660>
- Slotnick B., Coppola D. M. Odor-cued taste avoidance: a simple and robust test of mouse olfaction. *Chemical Senses*. 2015. V. 40(4). P. 269—278. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv005>
- Spielman D. B., Overdevest J., Gudis D. A. Olfactory outcomes in the management of aspirin exacerbated respiratory disease related chronic rhinosinusitis. *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2020. V. 6(4). P. 207—213. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.07.001>
- Su C. Y., Menuz K., Carlson J. R. Olfactory perception: receptors, cells, and circuits. *Cell*. 2009. V. 139(1). P. 45—59. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.015>
- Taguchi T., Ikuno M., Hondo M., Parajuli L. K., Taguchi K., Ueda J., Sawamura M., Okuda S., Nakanishi E., Hara J., Uemura N., Hatanaka Y., Ayaki T., Matsuzawa S., Tanaka M., El-Agnaf O. M. A., Koike M., Yanagisawa M., Uemura M. T., Yamakado H., Takahashi R. α -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia: a prodromal Parkinson's disease model. *Brain*. 2020. V. 143(1). P. 249—265. <https://doi.org/10.1093/brain/awz380>
- Taniguchi M., Mitsui C., Hayashi H., Ono E., Kajiura K., Mita H., Watai K., Kamide Y., Fukutomi Y., Sekiya K., Higashi N. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergology International*. 2019. V. 68(3). P. 289—295. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.05.001>
- Tarakad A., Jankovic J. Anosmia and ageusia in Parkinson's disease. *International review of neurobiology*. 2017. V. 133. P. 541—556. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.028>
- Tchekmedyian R., Lundberg M., Buchheit K. M., Maurer R., Gakpo D., Mullur J., Bensko J. C., Laidlaw T. M. Loss of smell in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease impacts mental health and quality of life. *Clinical & Experimental Allergy*. 2022. V. 52(12). P. 1414—1421. <https://doi.org/10.1111/cea.14157>
- Tiganov A. S., Snezhnevskij A. V., Orlovskaja D. D. i dr. *Rukovodstvo po psihiatrii* T. 1 [Guide to Psychiatry V. 1] Moscow. *Medicina*, 1999. 712 p. (in Russian).
- Torres-Pasillas G., Chi-Castañeda D., Carrillo-Castilla P., Marín G., Hernández-Aguilar M. E., Aranda-Abreu G. E., Manzo J., García L. I. Olfactory Dysfunction in Parkinson's Disease, Its Functional and Neuroanatomical Correlates. *NeuroSci*. 2023. V. 4(2). P. 134—151. <https://doi.org/10.3390/neurosci4020013>
- Tricas, T. C., Kajiura, S. M., Summers, A. P. Response of the hammerhead shark olfactory epithelium to amino acid stimuli. *J. Comp. Physiol.* 2009. V. 195. P. 947—954. <https://doi.org/10.1007/s00359-009-0470-3>
- Van Raamsdonk J. M., Warby S. C., Hayden M. R. Selective degeneration in YAC mouse models of Huntington disease. *Brain research bulletin*. 2007. V. 72(2—3). P. 124—131. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.10.018>
- Várkonyi T., Körei A., Putz Z., Kempler P. Olfactory dysfunction in diabetes: a further step in exploring central manifestations of neuropathy? *Angiology*. 2014. V. 65(10). P. 857—860. <https://doi.org/10.1177/0003319714526971>
- Waguespack R. W. Congenital Anosmia. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1992. V. 118(1). P. 10. <https://doi.org/10.1001/archotol.1992.01880010012002>
- Wakabayashi T., Hidaka R., Fujimaki S., Asashima M., Kuwabara T. Diabetes impairs Wnt3 protein-induced neurogenesis in olfactory bulbs via glutamate transporter 1 inhibition. *Journal of Biological Chemistry*. 2016. V. 291(29). P. 15196—15211. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.672857>

- Wangberg H., White A. A. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *Current opinion in immunology*. 2020. V. 66. P. 9–13. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.02.006>
- Weber E. M., Olsson I. A.S. Maternal behaviour in *Mus musculus* sp.: an ethological review. *Applied Animal Behaviour Science*. 2008. V. 114(1–2). P. 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2008.06.006>
- Weinstock R. S., Wright H. N., Smith D. U. Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiology & behavior*. 1993. V. 53(1). P. 17–21. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90005-z](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90005-z)
- Wilson R. S., Arnold S. E., Schneider J. A., Tang Y., Bennett D. A. The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007. V. 78(1). P. 30–35. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.099721>
- Witt R. M., Galligan M. M., Despinoy J. R., Segal R. Olfactory behavioral testing in the adult mouse. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2009. V. 23. P. e949. <https://doi.org/10.3791/949>
- Yahyaiepour H., Ganji F., Sepehri H., Nazari Z. The effect of type 2 diabetes on the olfactory bulb structure of Wistar rats. *Nova Biologica Reperta*. 2023. V. 10(1). P. 11–16.
- Yang J., Pinto J. M. The epidemiology of olfactory disorders. *Current otorhinolaryngology reports*. 2016. V. 4(2). P. 130–141. <https://doi.org/10.1007/s40136-016-0120-6>
- Yang M., Crawley J. N. Simple behavioral assessment of mouse olfaction. *Current protocols in neuroscience*. 2009. V. 48(1). P. 8.24.1–8.24.12. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0824s48>
- Yu Q., Cai Z., Li C., Xiong Y., Yang Y., He S., Tang H., Zhang B., Du S., Yan H., Chang C., Wang N. A novel Spectrum contrast mapping method for functional magnetic resonance imaging data analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2021. V. 15. P. 739668. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.739668>
- Zaghloul H., Pallayova M., Al-Nuaimi O., Hovis K. R., Taheri S. Association between diabetes mellitus and olfactory dysfunction: current perspectives and future directions. *Diabetic Medicine*. 2018. V. 35(1). P. 41–52. <https://doi.org/10.1111/dme.13542>
- Zapiec B., Dieriks B. V., Tan S., Faull R. L. M., Mombaerts P., Curtis M. A. A ventral glomerular deficit in Parkinson's disease revealed by whole olfactory bulb reconstruction. *Brain*. 2017. V. 140(10). P. 2722–2736. <https://doi.org/10.1093/brain/awx208>
- Zhang, C., Hara, T. J. Lake char (*Salvelinus namaycush*) olfactory neurons are highly sensitive and specific to bile acids. *J. Comp. Physiol.* 2009. A 195. P. 203–215. <https://doi.org/10.1007/s00359-008-0399-y>
- Zhao Y., He Y., He R., Zhou Y., Pan H., Zhou X., Zhu L., Zhou X., Liu Z., Xu Q., Sun Q., Tan J., Yan X., Tang B., Guo J. The discriminative power of different olfactory domains in Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*. 2020. V. 11. P. 420. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00420>
- Zheng J., Wong L. R., Li K., Verma A. K., Ortiz M. E., Wohlford-Lenane C., Leidinger M. R., Knudson C. M., Meyerholz D. K., McCray P. B. Jr, Perlman S. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature*. 2021. V. 589. P. 603–607. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2943-z>
- Ziuzia-Januszewska L., Januszewski M. Pathogenesis of olfactory disorders in COVID-19. *Brain Sciences*. 2022. V. 12(4). P. 449. <https://doi.org/10.3390/brainsci12040449>
- Zou J., Wang W., Pan Y. W., Lu S., Xia Z. Methods to measure olfactory behavior in mice. *Current protocols in toxicology*. 2015. V. 63(1). P. 11.18.1–11.18.21. <https://doi.org/10.1002/0471140856.tx1118s63>
- Zou Y. M., Lu D., Liu L. P., Zhang H. H., Zhou Y. Y. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2016. V. 12. P. 869–875. <https://doi.org/10.2147/NDT.S104886>