

ЛЕКЦИЯ/ОБЗОР

© Коллектив авторов, 2014

УДК 616.8-06:616.214.8-008.1

ОБОНЯТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**С.В. Морозова, Д.М. Савватеева, Е.И. Петрова**

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра болезней уха, горла и носа, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье освещено современное состояние вопроса, касающегося обонятельных расстройств у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, лобно-височная деменция, рассеянный склероз. Рассмотрены виды обонятельных нарушений, развивающихся на ранних стадиях данных заболеваний. Обращено внимание на важность исследования функции обоняния с использованием ольфактометрических тестов для диагностики и раннего выявления нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания; обоняние.

OLFACTORY DISORDERS IN PATIENTS WITH NEURODEGENERATIVE DISEASES**S.V. Morozova, D.M. Savvateeva, E.I. Petrova**

I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, ENT-department

The article presents current data concerning the olfactory disorders in patients with neurodegenerative diseases such as Alzheimer disease, Parkinson's disease, Huntington disease, frontotemporal dementia, multiple sclerosis. All types of olfactory disorders specific for early stages of the diseases are considered. The special attention is paid to the opportunity of olfactory tests use in early diagnosis of neurodegenerative diseases.

Key words: neurodegenerative disease, olfaction

Нарушение обоняния — серьезный симптом, причинами которого могут быть не только заболевания полости носа и околоносовых пазух, но и системные заболевания, интоксикации, травмы, опухоли, психические и нервные болезни. В последнее время в литературе появляется все больше данных об обонятельных расстройствах, сопровождающих заболевания нервной системы [1–3]. Однако в широкой клинической практике, если больной не предъявляет жалоб, тесты на восприятие и идентификацию запахов обычно не включаются в неврологическое обследование. Состояние обонятельного анализатора далеко не всегда учитывается в клинической картине неврологических заболеваний, несмотря на то, что подробная оценка обоняния может быть полезна для диагностики многих из них.

Особую группу состояний, сопровождающихся нарушением обоняния, составляют нейродегенеративные заболевания: болезнь Альцгеймера (БА),

болезнь Паркинсона (БП), хорея Гентингтона (ХГ), лобно-височная деменция (ЛВД), болезнь двигательного нейрона (БДН), рассеянный склероз (РС).

Первые научные свидетельства связи обонятельных расстройств и нейродегенеративных процессов появились в 70–80-х годах XX века. К. А. Ansari и А. Johnson в 1975 г. выдвинули следующее предположение: так как в норме в обонятельных структурах мозга содержится большое количество дофамина, а при БП развивается его дефицит, то возможно снижение остроты обоняния по мере развития заболевания. Эти авторы впервые обнаружили четкую зависимость между тяжестью нарушения обоняния и темпом прогрессирования БП [4]. В 1981 г. J. Richard, L. Bizzini, исследуя различные виды деменции, обнаружили, что обоняние у пациентов с деменцией обычно значительно хуже, чем у их неврологически здоровых ровесников [5]. В 1983 г. С.Д. Ward и W.A. Hess предположили, что, не будучи связанным ни с возрастом пациентов, ни с лекарственными препаратами, нарушение обоняния является вариантом манифестации БП [6].

Большим шагом в изучении обонятельных расстройств различных типов стало изобретение R.L. Doty в 1984 г. первого стандартизованного ольфактометрического теста — теста идентификации запаха университета Пенсильвании (ТИЗУП) (University of Pennsylvania Smell Identification Test — UPSIT). В 1987 г. были опубликованы результаты обследования пациентов с болезнью Альцгеймера при помощи ТИЗУП: снижение порога восприятия и нарушение идентификации запахов [7].

Сведения об авторах

Морозова Светлана Вячеславовна — проф., д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: doctormorozova@mail.ru

Савватеева Дарья Михайловна — канд. мед. наук, врачоториноларинголог, асс. каф. болезней уха, горла и носа лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: savvateeva83@yandex.ru

Петрова Екатерина Игоревна — студентка 6-го курса ЦИОП «Медицина будущего» ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: petrova.katr@gmail.com

P.J. Moberg в 1987 г. впервые обратил внимание на выраженные расстройства в распознавании запахов у пациентов на ранней стадии ХГ, в то время как двигательные проявления и когнитивные нарушения на этой стадии были минимальны [8].

О связи расстройств обоняния с течением РС известно с 1999 г. R. Zivadinov и соавт. установили, что хотя нарушения обоняния при РС описываются редко, фактически они обнаруживаются у большого числа пациентов, и их степень тяжести соответствует выраженности иных клинических проявлений РС [9]. R.L. Doty и соавт. подтвердили, что нарушения обоняния при РС коррелируют с количеством и размером очагов демиелинизации в обонятельных структурах [10].

Начиная с первых исследований, интерес к обонятельным расстройствам при нейродегенеративных заболеваниях неуклонно растет. Отчасти это связано с растущим пониманием физиологии и патологии обоняния, клинической значимости его расстройств. Появившиеся в конце XX века методы визуализации структур мозга и функциональные исследования мозга предоставили много информации о роли обонятельных структур в механизме развития заболеваний ЦНС [11].

Болезнь Паркинсона. Расстройства обоняния являются одним из характерных симптомов при БП. По данным, полученным в мультицентровом исследовании, проведенном в Австрии, Германии и Нидерландах, из 400 пациентов с БП 96,7% имели значительные нарушения обоняния. Чаще всего регистрировали снижения восприятия запахов, от гипосмии (51,7%) до аносмии (45,0%). Только у 3,3% пациентов с БП обоняние было не нарушено [12, 13].

До настоящего времени клеточно-молекулярные механизмы обонятельных расстройств при БП изучены не до конца, однако доказано, что они развиваются задолго (за несколько лет) до манифестации основных симптомов заболевания (двигательных нарушений), при этом степень нарушения обоняния соответствует тяжести течения нейродегенеративного процесса в дальнейшем [14].

Причина гипосмии при БП неизвестна. Выдвигались предположения, что нарушения обоняния могут быть вызваны включениями в нейронах обонятельных ядер [15]. Другие исследователи считали возможной причиной гипосмии рост числа тормозных дофаминергических нейронов в обонятельных структурах. В последнее время находится все больше подтверждений тому, что расстройства обоняния на ранних этапах БП ассоциированы с атрофией серого вещества определенных областей мозга [14].

В одном из недавних исследований, основанном на сопоставлении данных морфометрического анализа МРТ-изображений и ольфактометрических тестов, было обнаружено, что расстройства обоняния при БП связаны с атрофией структур лимбической системы — грушевидной коры и миндалевидных ядер [15]. Похожие результаты получил в своем исследовании X. Wu и соавт. в 2011 г.: у всех пациентов

с БП при морфометрическом анализе магнитно-резонансных томограмм (МРТ) была выявлена атрофия коры парагиппокампальной извилины (ПГИ) и орбито-фронтального комплекса (ОФК). При этом уменьшение объемов ПГИ и ОФК соответствовало степени снижения восприятия запахов: атрофия становится более значимой по мере прогрессирования обонятельных нарушений [14].

В то же время исследования, посвященные измерению объема обонятельных луковиц, обнаруживают незначительные различия между здоровыми представителями контрольной группы и пациентами с разной степенью гипосмии на разных стадиях БП или не находят их вовсе [16, 17]. Таким образом, измерение обонятельных структур мозга на МРТ (а именно: грушевидной коры, миндалевидных ядер, ПГИ и ОФК) совместно с ольфактометрическими тестами может быть довольно точным методом для ранней постановки диагноза БП [18].

Исследования, основанные на биопсии обонятельного эпителия, не обнаружили никаких изменений слизистой оболочки полости носа, которые были бы специфичны для гипосмии, вызванной БП, и не встречались при гипосмии, обусловленной риносинуситом, курением или токсическим повреждением эпителия. Отсутствие специфических изменений в обонятельном эпителии подтверждает представления о том, что потеря обоняния при БП — не следствие повреждения эпителия слизистой оболочки носа, а результат процессов в ЦНС [19].

Болезнь Альцгеймера. Обонятельные расстройства характерны для пациентов с БА. Они развиваются, начиная с доклинического периода заболевания, когда когнитивные нарушения еще отсутствуют, и становятся все более явными и тяжелыми по мере прогрессирования нейродегенеративного процесса. У пациентов на стадии умеренных когнитивных нарушений повышен порог восприятия и нарушена идентификация запахов, в то время как различение запахов не нарушено. У больных с деменцией нарушены все три показателя, то есть различение запахов страдает на более поздних этапах течения БА. Степень нарушения идентификации и различения запахов соответствует тяжести нарушений памяти, речи и ориентации в пространстве [20, 21].

Атрофические изменения в коре головного мозга, характерные для БА, затрагивают центральный отдел обонятельного анализатора. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), процессы дегенерации затрагивают первичную обонятельную кору, гиппокамп, таламус и гипоталамус [17]. Кроме того, при БА объем обонятельных луковиц значительно уменьшается, и в них увеличивается количество тормозных дофаминергических нейронов. Чем меньше объем обонятельных луковиц и трактов по данным МРТ, тем хуже оказываются результаты оценки когнитивных функций по результатам MMSE [22, 23].

Возможно определение вероятности развития БА у молодых людей с высоким генетическим риском (носителей гена *ApoEε4*) с помощью метода обоня-

тельных вызванных потенциалов (ОВП). ОВП позволяют очень точно различить носителей аллели $\epsilon 4$ от носителей и демонстрируют функциональные нарушения в нейронах обонятельных областей головного мозга на очень ранних стадиях БА [24, 25].

Лобно-височная деменция. Расстройства обоняния при других видах деменции встречаются значительно реже, чем при БА. Среди пациентов с ЛВД распространенность обонятельных нарушений составляет около 33% [26].

При ольфактометрическом обследовании пациентов с разными синдромальными типами ЛВД у многих из них было зафиксировано нарушение идентификации запахов. Показатели ольфактометрии подтверждались данными МРТ: атрофией серого вещества гиппокампа, средней лобной извилины и височной доли по данным МРТ.

Для пациентов с ЛВД характерно сочетание нарушенной идентификации запахов с расстройством восприятия вкусов, что может объяснять их неадекватные вкусовые пристрастия [27, 28].

Рассеянный склероз. Процессы воспаления и нейродегенерации могут повреждать как обонятельный нерв, так и проводящие пути обонятельного анализатора. По данным разных авторов, у 40—44% пациентов с РС нарушено обоняние. Степень тяжести этих нарушений непостоянна, колеблется с течением РС [29].

На ранних стадиях заболевания для обострений характерна гипосмия с общим повышением порога восприятия запахов, в то время как для более поздних стадий — нарушение идентификации запахов [30, 31]. Доказано, что степень выраженности нарушения идентификации запахов коррелирует с количеством и размерами очагов демиелинизации в белом веществе лобных и височных долей мозга по данным МРТ [32—34].

Характер обонятельного расстройства позволяет предположить вариант клинического течения и скорость прогрессирования РС. Идентификация запахов нарушена значительно чаще у пациентов с вторично-прогрессирующей формой РС [33].

Хорея Гентингтона. Некоторые исследования еще в 80-х годах XX века обратили внимание на нарушение идентификации запахов у пациентов с ХГ, хотя и не такое частое и выраженное, как при БП. Исследование обоняния у родственников больных с ХГ также обнаруживало легкие расстройства на том этапе, когда двигательные и когнитивные расстройства еще не проявили себя.

На животных моделях болезни накопление токсичного белка гентингина в обонятельных отделах головного мозга было более ранним и значимым, чем в других отделах мозга. Также на мышах наблюдали нарушение созревания нейронов обонятельных луковиц при ХГ [35]. В мультицентровом исследовании 2013 г., по данным анализа МРТ головного мозга 239 пациентов была доказана связь между нарушенной идентификацией запахов, атрофией серого вещества гиппокампа, островка, а также уменьшением объема белого вещества височных долей [36].

Заключение. Результаты многочисленных исследований последних лет убедительно свидетельствуют о том, что нарушение обоняния является симптомом различных заболеваний: БП, БА, ЛВД, РС, ХГ.

Гипосмия может быть ранним признаком прогрессирующего нейродегенеративного процесса, проявляясь раньше, чем когнитивные и двигательные расстройства. Достаточно много доказательств того, что расстройство обоняния можно диагностировать задолго до манифестации БА и БП, а также, возможно, и ХГ.

В последние годы были получены интересные данные о визуализации обонятельных структур головного мозга, что помогло понять причины обонятельных расстройств при нейродегенеративных заболеваниях. При БП и БА обонятельные расстройства могут быть связаны с атрофией серого вещества обонятельных луковиц, подкорковых обонятельных структур, обонятельных зон коры. Подтверждено также, что при потере обоняния происходит рост числа тормозных нейронов в обонятельных структурах.

Оценка функции обоняния в процессе неврологического обследования очень важна, особенно у людей из групп риска и пациентов на ранних стадиях заболевания. Степень нарушения обоняния, особенно в совокупности с результатами визуализации обонятельных структур, во многих случаях помогает поставить диагноз и предположить дальнейшее течение нейродегенеративного процесса (его форму, тяжесть).

Диагностика нарушений обоняния у родственников пациентов с наследственными нейродегенеративными заболеваниями, возможно, позволит определить вероятность их заболевания в будущем. Например, гипосмия у молодых людей, в совокупности с носительством гена *ApoE ϵ 4*, — довольно точный маркер высокого риска развития БА в будущем.

Таким образом, раннее выявление обонятельных расстройств является важным элементом работы, выполняемой как оториноларингологом, так и неврологом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников Ю.М., Морозова С.В., Минор А.В. Нарушения обоняния (вопросы теории, диагностики, лечения). М.: ММА им. И.М.Сеченова; 1999.
2. Морозова С.В., Савватеева Д.М., Лопатин А.С. Расстройство обоняния и их коррекция. Вестник оториноларингологии. 2012; 5: 66—70.
3. Завалишин И.А., Переседова А.В., Стойда Н.И., Гурьянова Н.Ш., Арзуманян О.Е., Алексеева Н.С. и др. Диагностика и лечение рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111(6): 89—96.
4. Ansari K.A., Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. J. Chron. Dis. 1975; 28: 497.
5. Richard J., Bizzini L. Olfaction et démences: premiers resultants d'une étude de clinique et experimentale avec le N-propanol. Acta Neurol. Belg. 1981; 81: 333—51.
6. Ward C.D., Hess W.A., Calne D.B. Olfactory impairment in Parkinson's disease. Neurology. 1983; 33: 943—6.
7. Doty R.L., Reyes P.F., Gregor T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. Brain Res. Bull. 1987; 18(5): 597—600.

8. Moberg P.J., Pearlson G.D., Speedie L.J., Lipsey J.R., Strauss M.E., Folstein S.E. Olfactory recognition: differential impairments in early and late Huntington's and Alzheimer's diseases. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1987; 9(6): 650—64.
9. Zivadinov R., Zorzon M., MontiBragadin L., Pagliaro G., Cazzato G. Olfactory loss in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1999; 168(2): 127—30.
10. Doty R.L., Shaman P., Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol. Behav.* 1984; 32(3): 489—502.
11. Прахова Л.Н., Ильвес А.Г. Структурные и функциональные изменения головного мозга при рассеянном склерозе (механизмы развития, роль и методы оценки с использованием современных методов нейровизуализации). *Неврологический журнал.* 2009; 6: 19—23.
12. Haehner A., Boesveldt S., Berendse H.W., Mackay-Sim A., Fleischmann J., Silburn P.A. et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease — A multicenter study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15: 490—4.
13. Haehner A., Hummel T., Reichmann H. Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2009; 9(12): 1773—9.
14. Wu X., Yu C., Fan F., Zhang K., Zhu C., Wu T. et al. Correlation between progressive changes in piriform cortex and olfactory performance in early Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 2011; 66: 98—105.
15. Wattendorf E., Welge-Lüssen A., Fiedler K., Bilecen D., Wolfensberger M., Fuhr P. et al. Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2009; 29(49): 15410—3.
16. Hummel T., Witt M., Reichmann H., Welge-Luessen A., Haehner A. Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2010; 298: 119—22.
17. Wang J., Eslinger P.J., Doty R.L., Zimmerman E.K., Grunfeld R., Sun X. et al. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2010; 1357:184-94.
18. Hakyemez H.A., Veyseller B., Ozer F., Ozben S., Bayraktar G.I., Gurbuş D. et al. Relationship of olfactory function with olfactory bulb volume, disease duration and Unified Parkinson's disease rating scale scores in patients with early stage of idiopathic Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20: 1469—70.
19. Witt M., Bormann K., Gudziol V., Pehlke K., Barth K., Minovi A. et al. Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 906—20.
20. Djordjevic J., Jones-Gotman M., De Sousa K., Chertkow H. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2008; 29(5): 693—706.
21. Fusetti M., Fioretti A.B., Silvagni F., Simaskou M., Supapane P., Necozone S. et al. Smell and preclinical Alzheimer disease: study of 29 patients with amnesic mild cognitive impairment. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 39: 175—81.
22. Mundiñano I.C., Caballero M.C., Ordóñez C., Hernandez M., DiCauldo C., Marcilla I. et al. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol.* 2011; 122: 61—74.
23. Thomann P.A., Dos Santos V., Toro P., Schönknecht P., Essig M., Schröder J. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease — a MRI study. *Neurobiol. Aging.* 2009; 30: 838—41.
24. Kowalewski J., Murphy C. Olfactory ERPs in an odor/visual congruency task differentiate ApoE ε4 carriers from non-carriers. *Brain Res.* 2012; 1442: 55—65.
25. Morgan C.D., Murphy C. Individuals at risk for Alzheimer's disease show differential patterns of ERP brain activation during odor identification. *Behav. and Brain Funct.* 2012; 8: 37.
26. Piwnica-Worms K.E., Omar R., Hailstone J.C., Warren J.D. Flavour processing in semantic dementia. *Cortex.* 2010; 46(6): 761—8.
27. Omar R., Mahoney C.J., Buckley A.H., Warren J.D. Flavour identification in frontotemporal lobar degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84: 88—93.
28. Peresedova A.V., Baidina E.V., Trifonova O.V., Korepina O.S., Gnezditskii V.V., Krotenkova M.V. et al. Pathophysiological aspects of the formation of neurological deficit in multiple sclerosis. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2009; 39(1): 39—45.
29. Lutterotti A., Vedovello M., Reindl M., Ehling R., DiPauli F., Kunen B. et al. Olfactory threshold is impaired in early, active multiple sclerosis. *Multiple Scleros.* 2011; 17: 964—9.
30. Rolet A., Magnin E., Millot J.L., Berger E., Vidal C., Sileman G., Rumbach L. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: evidence of a decrease in different aspects of olfactory function. *Eur. Neurol.* 2013; 69(3): 166—70.
31. Doty R.L., Li C., Mannon L.J., Yousem D.M. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology.* 1999; 53(4): 880—2.
32. Doty R.L., Li C., Mannon L.J., Yousem D.M. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. Relation to plaque load in inferior frontal and temporal lobes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998; 855: 781—6.
33. Zorzon M., Ukmar M., Bragadin L.M. et al. Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a clinical and MR study. *Multiple Scleros.* 2000; 6: 386—90.
34. Silva A.M., Santos E., Moreira I., Bettencourt A., Coutinho E., Gonçalves A. et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: association with secondary progression. *Multiple Scleros.* 2012; 18: 616—21.
35. Kohl Z., Regensburger M., Aigner R., Kandasamy M., Winner B., Aigner L. et al. Impaired adult olfactory bulb neurogenesis in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *BMC Neurosci.* 2010; 13(11): 114.
36. Scahill R.I., Hobbs N.Z., Say M.J., Bechtel N., Henley S.M., Hyare H. et al. Clinical impairment in premanifest and early Huntington's disease is associated with regionally specific atrophy. *Hum. Brain. Mapp.* 2013; 34(3): 519—29.

REFERENCES

1. Ovchinnikov Yu.M., Morozova S.V., Minor A.V. Olfactory disorders (theory, diagnosis, treatment). Moscow: MMA im. I.M. Sechenova; 1999 (in Russian).
2. Morozova S.V., Savvateeva D.M., Lopatin A.S. Olfactory disorders and their correction. *Vestnik otorinolaringologii.* 2012; 5: 66—70 (in Russian).
3. Zavalishin I.A., Peresedova A.V., Stoyda N.I., Gur'yanova N.Sh., Arzumanyan O.E., Alekseeva N.S. i dr. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011; 111(6): 89—96 (in Russian).
4. Ansari K.A., Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J. Chronic. Dis.* 1975; 28: 497.
5. Richard J., Bizzini L. Olfaction et démences: premiers resultants d'une étude de clinique et expérimentale avec le N-propranol. *Acta Neurol. Belg.* 1981; 81: 333—51.
6. Ward C.D., Hess W.A., Calne D.B. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology.* 1983; 33: 943—6.
7. Doty R.L., Reyes P.F., Gregor T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res. Bull.* 1987; 18(5): 597—600.
8. Moberg P.J., Pearlson G.D., Speedie L.J., Lipsey J.R., Strauss M.E., Folstein S.E. Olfactory recognition: differential impairments in early and late Huntington's and Alzheimer's diseases. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 1987; 9(6): 650—64.
9. Zivadinov R., Zorzon M., MontiBragadin L., Pagliaro G., Cazzato G. Olfactory loss in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1999; 168(2): 127—30.
10. Doty R.L., Shaman P., Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol. Behav.* 1984; 32(3): 489—502.

11. *Prakhova L.N., Il'ves A.G.* Structural and functional changes of the brain in patients with multiple sclerosis (pathogenesis, importance and methods of examination with use of modern neurovisualisative methods). *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2009; 6: 19—23 (in Russian).
12. *Haehner A., Boesveldt S., Berendse H.W., Mackay-Sim A., Fleischmann J., Silburn P.A.* et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease — A multicenter study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15: 490—4.
13. *Haehner A., Hummel T., Reichmann H.* Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.* Dec. 2009; 9(12): 1773—9.
14. *Wu X., Yu C., Fan F., Zhang K., Zhu C., Wu T.* et al. Correlation between progressive changes in piriform cortex and olfactory performance in early Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 2011; 66: 98—105.
15. *Wattendorf E., Welge-Lüssen A., Fiedler K., Bilecen D., Wolfensberger M., Fuhr P.* et al. Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *The J. Neurosci.* 2009; 29(49): 15410—3.
16. *Hummel T., Witt M., Reichmann H., Welge-Luessen A., Haehner A.* Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2010; 298: 119—22.
17. *Wang J., Eslinger P.J., Doty R.L., Zimmerman E.K., Grunfeld R., Sun X.* et al. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2010; 1357: 184—94.
18. *Hakyemez H.A., Veyseller B., Ozer F., Ozben S., Bayraktar G.I., Gurbuz D.* et al. Relationship of olfactory function with olfactory bulb volume, disease duration and Unified Parkinson's disease rating scale scores in patients with early stage of idiopathic Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20: 1469—70.
19. *Witt M., Bormann K., Gudziol V., Pehlke K., Barth K., Minovi A.* et al. Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 906—20.
20. *Djordjevic J., Jones-Gotman M., De Sousa K., Chertkow H.* Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2008; 29(5): 693—706.
21. *Fusetti M., Fioretti A.B., Silvagni F., Simaskou M., Sucapane P., Necozone S.* et al. Smell and preclinical Alzheimer disease: study of 29 patients with amnesic mild cognitive impairment. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 39: 175—81.
22. *Mundiñano I.C., Caballero M.C., Ordóñez C., Hernandez M., DiCaudo C., Marcilla I.* et al. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol.* 2011; 122: 61—74.
23. *Thomann P.A., Dos Santos V., Toro P., Schönknecht P., Essig M., Schröder J.* Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease — a MRI study. *Neurobiol. Aging.* 2009; 30: 838—41.
24. *Kowalewski J., Murphy C.* Olfactory ERPs in an odor/visual congruency task differentiate ApoE ϵ 4 carriers from non-carriers. *Brain Res.* 2012; 1442: 55—65.
25. *Morgan C.D., Murphy C.* Individuals at risk for Alzheimer's disease show differential patterns of ERP brain activation during odor identification. *Behav. and Brain Funct.* 2012; 8: 37.
26. *Piwnica-Worms K.E., Omar R., Hailstone J.C., Warren J.D.* Flavour processing in semantic dementia. *Cortex.* 2010; 46(6): 761—8.
27. *Omar R., Mahoney C.J., Buckley A.H., Warren J.D.* Flavour identification in frontotemporal lobar degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84: 88—93.
28. *Peresedova A.V., Baidina E.V., Trifonova O.V., Korepina O.S., Gnezditskii V.V., Krotenkova M.V.* et al. Pathophysiological aspects of the formation of neurological deficit in multiple sclerosis. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2009; 39(1): 39—45.
29. *Lutterotti A., Vedovello M., Reindl M., Ehling R., DiPauli F., Kuenz B.* et al. Olfactory threshold is impaired in early, active multiple sclerosis. *Multiple Scleros.* 2011; 17: 964—9.
30. *Rolet A., Magnin E., Millot J.L., Berger E., Vidal C., Sileman G., Rumbach L.* Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: evidence of a decrease in different aspects of olfactory function. *Eur. Neurol.* 2013; 69(3): 166—70.
31. *Doty R.L., Li C., Mannon L.J., Yousem D.M.* Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology.* 1999; 53(4): 880—2.
32. *Doty R.L., Li C., Mannon L.J., Yousem D.M.* Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. Relation to plaque load in inferior frontal and temporal lobes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998; 855: 781—6.
33. *Zorzon M., Ukmar M., Bragadin L.M.* et al. Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a clinical and MR study. *Multiple Scler.* 2000; 6: 386—90.
34. *Silva A.M., Santos E., Moreira I., Bettencourt A., Coutinho E., Gonçalves A.* et al. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: association with secondary progression. *Multiple Scleros.* 2012; 18: 616—21.
35. *Kohl Z., Regensburger M., Aigner R., Kandasamy M., Winner B., Aigner L.* et al. Impaired adult olfactory bulb neurogenesis in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *BMC Neurosci.* 2010; 13(11): 114.
36. *Scahill R.I., Hobbs N.Z., Say M.J., Bechtel N., Henley S.M., Hyare H.* et al. Clinical impairment in premanifest and early Huntington's disease is associated with regionally specific atrophy. *Hum. Brain Mapp.* 2013; 34(3): 519—29.