

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ им. П. Лумумбы

На правах рукописи

МНАЦАКАНЯН
Анна Грантовна

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ ДИЗОСМИЯ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ
СЕПТОПЛАСТИКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

3.1.3. Оториноларингология

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
д.м.н., профессор В.И. Попадюк
д.м.н., PhD И.В. Кастыро

Москва

2024 г

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1. Роль обонятельного анализатора и его повреждений в стрессорных и адаптивных реакциях организма.	12
1.1. Физиологическая роль обонятельного анализатора и нарушения его функции при различных заболеваниях.	12
1.1.1. Физиология обонятельного анализатора.	13
1.1.2. Нарушение функции обонятельного анализатора при различных заболеваниях.....	18
1.1.2.1. Covid-19.....	18
1.1.2.2. Аносмия, вызванная гриппом или инфекциями верхнего отдела дыхательных путей.	21
1.1.2.3. Гипосмия при аллергическом рините	24
1.1.2.4. Аносмия, вызванная лекарственными средствами.....	25
1.2. Методы оценки влияния расстройства обонятельного анализатора на состояние различных функциональных систем.	26
1.2.1. Вариабельность сердечного ритма.	27
1.2.1.1. Изменения ВСП при воздействии ароматических веществ.	27
1.2.1.2. Изменения ВСП при воспалении.....	28
1.2.2. Изменения поведения животных при нарушениях обонятельного анализатора.....	30
Глава 2. Материалы, пациенты и методы исследования.....	33
2.1. Общая характеристика животных и описание экспериментальных групп.	33
2.2. Методология хирургических вмешательств – моделирования септопластики и бульбэктомии у крыс.	33
2.2.1. Моделирование септопластики	34
2.2.2. Проведение бульбэктомии.	36
2.3. Тест в открытом поле.	38
2.4. Электрокардиография и ВРС.....	39
2.5. Анализ кортикостерона в плазме крови.	42

2.6. Статистическая обработка данных эксперимента.	42
Глава 3. Изменения некоторых факторов нейрогуморальной регуляции организма при моделировании нарушений функции обонятельного анализатора.	43
3.1. Изменения ВСП при моделировании септопластики.	43
3.2. Изменения ВСП при моделировании сенсорной депривации обонятельного анализатора при помощи бульбэктомии.	45
3.3. Изменения ВСП при воздействии мочи хищника на крыс.	48
3.6. Межгрупповое сравнение ВСП при различных видах воздействий на обонятельный анализатор крыс.	50
3.7. Изменения концентрации кортикостерона в плазме крови у крыс при различных методах моделирования депривации обонятельного анализатора у крыс.	56
Заключение к главе 3.	61
Глава 4. Изменения поведенческих реакций в открытом поле при моделировании нарушений функции обонятельного анализатора у крыс.	63
4.1. Центральные сектора.	63
4.2. Медиальные сектора.	65
4.3. Периферические сектора.	67
4.4. Центральные норки.	69
4.5. Медиальные норки.	70
4.6. Периферические норки.	72
4.7. Время замирания.	74
4.8. Длительность груминга.	76
4.9. Стойки.	77
Заключение к Главе 4.	79
Глава 5. Сравнение стрессорных реакций при различных экспериментальных воздействиях на обонятельный анализатор. Обсуждение полученных результатов.	80

5.1. Бульбэктомия – модель хронического стресса и обонятельной депривации.	80
5.2. Изменения вариабельности сердечного ритма при различных воздействиях на обонятельный анализатор.	81
5.3. Нарушение функции обонятельного анализатора и двигательные расстройства.	83
5.4. Периферический отдел обонятельного анализатора как путь для повреждения структур центральной нервной системы.	85
5.5. Сравнение эффекта бульбэктомии как модели сенсорной депривации на развитие стрессорных реакций.	88
5.6. Влияние пахучих веществ хищника на стресс-ответ.	89
ВЫВОДЫ	94
Практические рекомендации	95
Перспективы дальнейшей разработки темы.	95
Список сокращений	97
Список использованной литературы.....	99

ВВЕДЕНИЕ.

Обонятельный анализатор играет важную роль в нормальной жизнедеятельности не только у человека, но и у животных. Нарушение его функции может спровоцировать развитие ряда стрессовых реакций (Kastyro I.V. et al., 2021; Kostyaeva M.G. et al., 2022).

Нарушение обонятельной функции отмечается при различных заболеваниях полости носа и околоносовых пазух, среди которых одним из наиболее распространённых является искривление перегородки носа (Van Egmond M.M.H.T. et al., 2019). Также дисфункция периферического отдела обонятельного анализатора отмечается в раннем послеоперационном периоде у пациентов после септопластики (Калмыков И.К. и соавт., 2022), которая выполняется у пациентов с ИПН (Dąbrowska-Bień J. et al., 2018; Simsek T. et al., 2019).

Важно отметить, что нарушение функции обоняния является одним из основных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19. Хотя основным путём проникновения является дыхательная система и, следовательно, она поражается больше всего, SARS CoV-2 проникает и в другие системы организма при помощи пока невыясненного механизма. Нейроинвазивный потенциал SARS CoV-2 обсуждался в недавней литературе в контексте объяснения разнообразных неврологических проявлений COVID-19 (Li Y.C. et al., J Med Virol 2020; Huang P. et al., 2020; Yashavantha Rao H.C. et Jayabaskaran S., 2020). Более ранние исследования показали, что SARS CoV-1 и MERS CoV (ближневосточный респираторный синдром CoV) могут проникать в центральную нервную систему преимущественно в структурах ствола мозга (McCray P.B. Jr. et al., 2007; Li K. et al. и др., 2016; Zou X. et al., 2020). Из-за сходства вирусной структуры и домена, связывающего рецептор, нейротропизм SARS CoV-2 можно предположить на основании данных, полученных от SARS CoV-1. В литературе появляются прямые доказательства нейротропизма SARS CoV-2, хотя и на данный момент

немногочисленные. В недавней работе Paniz-Mondolfi et al. (Paniz-Mondolfi A. et al., 2020) с помощью электронной микроскопии было продемонстрировано присутствие вирусных частиц в посмертных тканях головного мозга пациента с COVID-19. В другой статье Moriguchi et al. (Moriguchi T. et al., 2020) предоставили доказательства наличия SARS CoV-2 в спинномозговой жидкости. Было высказано предположение, что SARS CoV-2 может проникать в центральную нервную систему с помощью нескольких механизмов, таких как инвазия через обонятельный эпителий (Moriguchi T. et al., 2020), связанный с синапсами путь из терминальных нервных окончаний (Li Y.C. et al., 2013) и передачи через гематоэнцефалический барьер при повреждении эндотелия (Paniz-Mondolfi A. et al., 2020). Таким образом, очевидно, что нарушение обоняния у пациентов с COVID-19 может носить не только поражение дендритов-рецепторов обонятельного анализатора, но и с большой вероятностью некоторые структуры головного мозга.

Хроническая дизосмия отмечается и у пациентов с болезнью Паркинсона. Так, предполагается, что скопление телец Леви изначально появляется в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва продолговатого мозга и обонятельной луковицы, затем проявляется в голубом/синем пятне и гигантоклеточном ядре, а далее вовлекается черная субстанция, связанная с дневными двигательными симптомами болезни Паркинсона (Voeve V.F. et al., 2013). Обычно разделение на стадии предполагает, что накопление агрегированных внутрицитоплазматических белков имеет общие зоны распространения, включающие в себя в первую очередь верхнюю часть продолговатого мозга и нижнюю часть ствола мозга с постепенным вовлечением других отделов ствола и среднего мозга. Совместное с этим вовлечение обонятельной области предполагает, что определенные части мозга имеют предрасположенность, но конкретные детали этого механизма до сих пор не вполне ясны (Voeve V.F., 2010).

Считается, что вариабельность сердечного ритма отражает аффективные, физиологические, когнитивные и поведенческие аспекты болевого синдрома (Кастыро И.В. и соавт., 2020; Kastyro I.V. et al., 2020), а также ряда инфекционных заболеваний (Carod-Artal F.J., 2018; Buchhorn R. et al., 2019; Ghosh R. et al., 2020), то есть наличие в организме той или иной интенсивности воспалительного процесса. ВСП является показателем того, как регуляторные системы организма отвечают на различные внешние воздействия, то есть отражает функциональное состояние центральной нервной и эндокринной систем, которые помогают организму адаптироваться с различной скоростью к воздействиям внешней и внутренней сред (Cooper S.J., 2008). За счет процессов адаптации организм поддерживает нормальное функционирование и стабильность, а также жесткую систему гомеостаза (Riganello F. et al., 2019). Реакции вегетативной нервной системы необходимы для того, чтобы организм мог своевременно приспосабливаться к раздражителям и восстанавливал баланс всех систем (Cooper S.J., 2008). По современным данным, центральная вегетативная нейронная сеть является функциональной интегрированной моделью, участвующей в тоническом, рефлекторном и адаптивном управлении вегетативными функциями (Riganello F. et al., 2019). Очевидно, что ВСП может быть одним из объективных методов контроля ответа нейрогуморальной регуляторной системы организма на различные стрессорные факторы, нарушающие функцию обонятельного анализатора (Драгунова С.Г. и соавт., 2021).

Экспериментально у крыс было продемонстрировано, что симуляция септопластики провоцирует развитие ряда физиологических и морфологических реакций. Так, в условиях отсутствия противовоспалительной и обезболивающей терапии у крыс после односторонней скарификации слизистой оболочки полости носа развивалась симпатикотония, нарушение поведенческих реакций, возрастал уровень тревожности, активизировался выброс минералокортикоидов (кортикостерон) в плазму крови, появлялись темные нейроны увеличивалась

экспрессия белка-маркера апоптоза p53 в пирамидном слое гиппокампа (Кастыро И.В. и соавт., 2020; Kastyro I.V. et al., 2020; Dragunova S.G. et al., 2021; Kastyro I.V. et al., 2021; Kostyaeva M.G. et al., 2022; Калмыков И.К. и соавт., 2022). Авторы это связывают с возможным влиянием не только воспалительного ответа на повреждение, но и нарушением функции обонятельных клеток в полости носа (Kostyaeva M.G. et al., 2022; Torshin V.I. et al., 2022).

На данный момент недостаточно исследований, направленных на оценку влияния повреждений различных отделов обонятельного анализатора на нейровегетативную регуляцию организма и, соответственно, на стресс-ответ.

Цель исследования: изучить интенсивность развития и характер стрессовых реакций при проведении моделирования различных видов дисфункции обонятельного анализатора у биологических объектов.

Задачи исследования:

1. Оценить интенсивность развития и характер стрессовых реакций в зависимости от типа нарушения обонятельного анализатора в условиях экспериментального моделирования у биологических объектов.
2. Изучить степень напряжения регуляторных систем организма при проведении моделирования различных дисфункции обонятельного анализатора у биологических объектов.
3. Выявить воздействие различных методов экспериментального повреждения функции обонятельного анализатора на поведенческие реакции у крыс.

Научная новизна исследования.

Впервые показана характеристика изменений variability сердечного ритма в раннем послеоперационном периоде после моделирования септопластики у крыс, как модели сенсорной депривации периферического

отдела обонятельного анализатора, в сравнении с бульбэктомией и стимуляцией обонятельного анализатора крыс запахом хищника.

Впервые показано, что стрессовые реакции, вызываемые после моделирования септопластики, провоцируются не только хирургической травматизацией тканей и последующим воспалением, но и нарушением функции обонятельного эпителия также вследствие отека и воспаления.

Впервые изучена поведенческая активность крыс после моделирования септопластики, как фактора нарушающего функцию обонятельного эпителия, в сравнении с другими моделями нарушения обонятельного анализатора. Показано, что крысы после моделирования септопластики демонстрируют в раннем постоперационном периоде повышенную тревожность, что связано с различными изменениями тонуса симпатической нервной системы на разных этапах после операции.

Теоретическая и практическая значимость.

Модель септопластики у крыс позволяет дифференцировать роль ринохирургического воздействия и роль нарушения периферического звена обонятельного анализатора в результате постхирургических осложнений.

Показано, что при хирургической травматизации слизистой оболочки полости и перегородки носа у животных развивается тревожное состояние, что может быть применено для решения прикладных задач по изучению стрессорных механизмов организма после моделирования обонятельной депривации биологических объектов.

Внедрение результатов исследования.

Результаты настоящего исследования внедрены в учебный процесс кафедры оториноларингологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Положения, выносимые на защиту.

1. Повреждение слизистой оболочки перегородки носа у крыс является моделью сенсорной депривации у биологических объектов.
2. Хирургическая травматизация обонятельного эпителия у крыс приводит к развитию тревожного и депрессивно-подобного состояния.
3. Хирургическое повреждение перегородки носа у крыс провоцирует развитие стрессовых реакций, проявляющихся изменением поведения животных, увеличением тонуса симпатической нервной системы.

Апробация работы

Материалы исследования были представлены докладами и обсуждались на научно-практических конференциях различного уровня:

XIX Симпозиум «Эколого-физиологические аспекты адаптации» с международным участием (июль 2022, Казань-Москва, Россия); X Международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (май 2022, Москва, Россия); XI Международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (июнь 2023, Санкт-Петербург, Россия); 1st Congress of International Society for Clinical Physiology and Pathology (ISCPP2023) (October 2023, Montenegro).

Апробация работы проведена на заседании кафедры оториноларингологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» от 21.02.2024 протокол №7.

По материалам диссертации опубликованы 9 научных работ, из которых 2 – статьи в международных базах цитирования WoS и SCOPUS и 2 – работы в научных изданиях, включенных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ в перечень изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций и список РУДН.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа состоит из введения, 5-ми глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Диссертация изложена на 127 страницах, содержит 25 рисунков, 12 таблиц. Список используемой литературы содержит 265 источников, в том числе 11 русскоязычных и 254 англоязычных научных статьи.

ГЛАВА 1. Роль обонятельного анализатора и его повреждений в стрессорных и адаптивных реакциях организма.

Потеря обоняния (аносмия) и вкуса (агевзия) — довольно распространенное заболевание, от которого страдает до 20% взрослого населения. Тем не менее, это состояние до сих пор не получило должного внимания со стороны ученых, вероятно, потому что такое расстройство само по себе не является критическим для жизни. Однако нарушение работы обонятельного анализатора может привести к расстройствам пищевого поведения, изменению восприятия пищи, а также к депрессивным состояниям. Дисфункция обонятельного анализатора в значительной мере распространена среди взрослого населения и часто она также является сопутствующим состоянием или ранним патогномичным симптомом множества заболеваний (Rebholz H. et al., 2020).

1.1. Физиологическая роль обонятельного анализатора и нарушения его функции при различных заболеваниях.

Потеря нормальной обонятельной функции классифицируется следующим образом. Выделяют полную потерю (аносмия) и частичную потерю обоняния (гипосмия), по сравнению с нормальным обонянием (нормосмия).

Как правило, anosmia или гипосмия провоцируется инфекционными агентами верхних дыхательных путей, травмой головы или патологией носовых пазух (Deems D.A. et al., 1991). В более редких случаях причиной обонятельной дисфункции могут быть воздействие химических веществ из окружающей среды (Mirza R.S. et al., 2009), медицинские вмешательства, такие как облучение или химиотерапия (Bramerson A. et al., 2013), (Mirza N. et al., 2008), хирургические вмешательства в области носа, такие как септопластика, ринопластика (Fischer D.J. et Epstein J.B., 2007), (Briner H.R. et

al., 2003). Наконец, аносмию/гипосмию могут вызывать такие заболевания, как новообразования полости носа и околоносовых пазух, заболевания центральной нервной системы, нарушения функции желез внутренней секреции, пищеварительных желез (гепатиты, панкреатиты), а также органов выделения (заболевания почек) (Bromley S.M., 2000). Полагают, что необходимо дифференцировать врожденные нарушения функции обонятельного анализатора (генетические нарушения) и приобретенные дизосмии (Bartoshuk L.M. et Beauchamp G.K., 2007).

Снижение обоняния, как правило, не воспринимается тяжелым нарушением и не часто беспокоит пациентов. Однако, существует корреляция между аносмией и смертностью, что показывает важность нормального функционирования обонятельного анализатора в повседневной жизни, т.е. оно имеет важное место в понятии «качество жизни» (Huttenbrink K.V. et al., 2013). Было показано, что различная степень дисфункции обонятельного анализатора может привести к изменениям в повседневной жизни, изменениям в привычках, снижения социальной активности, последующим психологическим проблемам, а вскоре – к возникновению депрессии (Huttenbrink K.V. et al., 2013; Voeseveldt S. et al., 2017; Kollndorfer K. et al., 2017), (Croy I. et al., 2004). Аносми играет важную роль для обеспечения основной потребности любого организма – потребность в безопасности. Так, пациент с аносмией может не почувствовать запах дыма при пожаре, что приводит к летальным исходам таких людей (Huttenbrink K.V. et al., 2013; Voeseveldt S. et al., 2017).

1.1.1. Физиология обонятельного анализатора.

Обонятельный эпителий получает ароматический стимул, после чего происходит передача нервного импульса по рефлекторно дуге через множество нейрональных синапсов в головном мозге. Эти импульсы после

их обработки формируют представление о том или ином специфическом запахе (рис. 1).

Рецепторы слизистой оболочки полости носа могут улавливать ароматические вещества различной химической конфигурации и передавать информацию о них в головной мозг (Buck L.V. et al., 2004) (рис. 1А, Б).

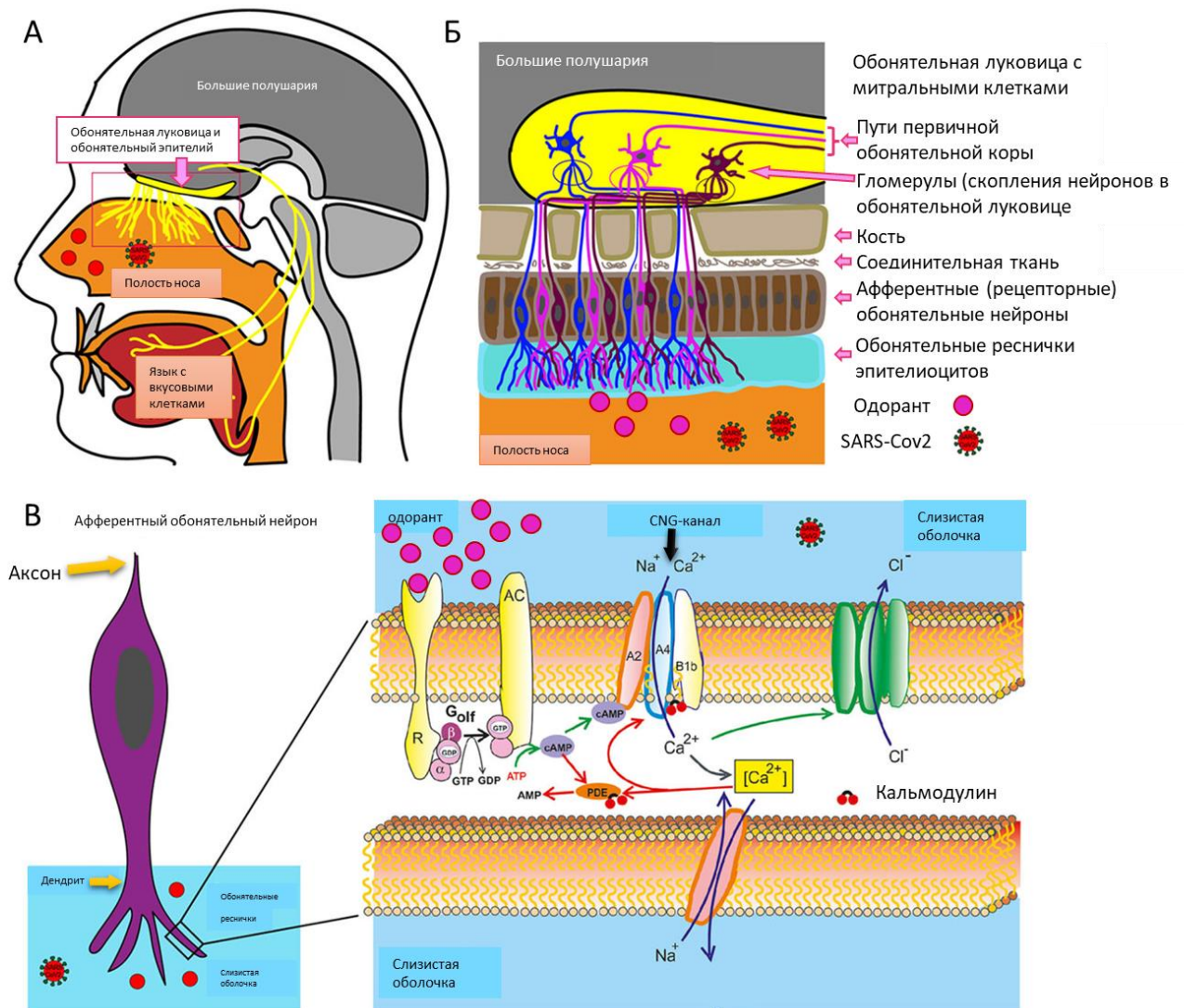


Рисунок 1.1. Схема обонятельного анализатора. А – схема головы в сагиттальном сечении, показывающая обонятельную и вкусовую системы. Б – обонятельная луковица с обонятельными эпителиоцитами, которые связаны с рецепторными нейронами. В – слева: обонятельный нейрон с рецепторами на дендритных отростках. Обонятельный рецепторный нейрон является биполярным, на дендрите которого располагается зона чувствительных

ресничек. Справа: строение обонятельной реснички и ее функционирование во время связывания одоранта. Зеленые стрелки показывают активацию рецепторов, красные стрелки демонстрируют процессы адаптации. АС – III тип аденилатциклазы; АМР – аденозин-монофосфат; цАМР – циклический аденозин-монофосфат; Ca^{2+} – внутриклеточная концентрация Ca^{2+} ; CNG – нуклеотид-управляемый циклический ионный канал; Golf – обонятельный G-белок; PDE – фосфодиэстераза; R – рецептор одоранта. CNG – нуклеотид-управляемый циклический ионный канал (по Rebbholz H. et al. (2020), с изменениями).

Семейство генов обонятельных рецепторов млекопитающих включает более 1000 членов, что представляет собой крупнейшее семейство генов рецепторов, связанных с G-белком, в геномах млекопитающих (Brennan P.A., 2018). Семейство генов ОР человека включает 857 генов (Olender T. et al., 2013; <https://genome.weizmann.ac.il/horde/>). Из них до 391 кодируют различные обонятельные рецепторы. При этом 466 членов семейства генов обонятельных рецепторов являются псевдогенами, то есть нефункциональными участками ДНК (Olender T. et al., 2013). Приток Ca^{2+} к цитолемме открывает активируемый Ca^{2+} Cl⁻-канал, это провоцирует отток Cl⁻ из клетки, еще больше деполяризуя клетку и запуская возникновение потенциала действия (рис. 1B). Обонятельные нейроны как правило реагируют на стимуляцию одорантами непродолжительное время. Даже при длительной персистенции молекул одорантов обонятельные клетки реагируют всего лишь несколько секунд, затем они перестают реагировать на воздействие одоранта, то есть происходит процесс адаптации. Это приспособление тормозится различными опосредованными процессами, обрывающими поток рецепторов. Эти процессы контролируются ионами Ca^{2+} , которые входят в реснички через циклический нуклеотид-управляемый ионный канал. Таким образом, это Ca^{2+} -опосредованное ингибирование обратной связи. CNG-каналы обонятельных клеток постоянно связаны с

кальмодулином. Если Ca^{2+} попадает в клетку, он связывается с кальмодулином и вызывает изменение конформации. Это, в свою очередь, приводит к закрытию CNG-каналов, то есть сигнальный каскад прерывается и заканчивается. Кальмодулин опосредует и другие процессы адаптации обонятельных клеток. Фермент фосфодиэстераза (ФДЭ) вырабатывается путем активации Ca^{2+} -зависимого кальмодулина. ФДЭ расщепляет цАМФ и снижает концентрацию вторичных посредников (рис. 1С) (Kleene S.J. et Gesteland R.C., 1981).

В организме существует целая система распознавания огромного количества запахов, что обуславливает существование разнообразного количества обонятельных рецепторов (Bushdid C. et al., 2014). Одоранты представляют собой летучие вещества различных химических классов, среди которых спирты, ароматические и серосодержащие соединения, кетоны, альдегиды, сложные эфиры, карбоновые кислоты и др. Специфические одоранты активируют один и тот же рецептор у различных нейронов, которые располагаются несколько глубже в тканях носовой полости и образуют клубочки (гломерулы) (Nef P., 1998) (рис. 1В). Однако, так как могут активироваться несколько типов рецепторов, поскольку один тот же одорант может иметь несколько химических свойств, то в этом случае возбуждаются нейроны сразу нескольких клубочков. Различные химические свойства одоранта кодируются активацией нескольких клубочков. Из нейронов клубочков нервный импульс поступает в нейроны обонятельной луковицы, где сигнал передается по синапсам между обонятельными нейронами и митральными клетками. Далее нервный импульс поступает в такие отделы головного мозга, как обонятельная кора и другие области (рис. 1В). После этого головной мозг снова сопоставляет части активированных периферических клубочков и их сочетание для того, чтобы идентифицировать и целостно воспринимать запах (Nagayama S. et al., 2014).

Обонятельный и вкусовой анализаторы неразрывно связаны между собой. Восприятие вкуса представляет собой совокупность сенсорной

информации о вкусе и запахе. В процессе жевания пищевой комок выделяет в полость носа одоранты, которые регистрируются обонятельными рецепторами. Язык при помощи специфических вкусовых рецепторов эпителиоцитов, которые находятся вместе и формируют вкусовые сосочки, различает только пять различных вкусовых качеств (сладкий, соленый, кислый, горький и глутамат). При этом полость носа может различать сотни тысяч различных запахов (Bushdid C. et al., 2014).

Рецепторы на дендритах обонятельных нейронов расположены обонятельном эпителии и фактически являются входом в головной мозг, минуя гемато-энцефалический барьер (Djupesland P.G. et al., 2014). Обонятельные нейроны, т.е. экспрессирующие обонятельные рецепторы, имеют непосредственные пути в обонятельную луковицу, которая является частью ЦНС без переключения сигнала на вставочных нейронах и синапсах (рис. 1В). Данная особенность этих нейронов широко используется при разработке средств интраназальной доставки в головной мозг тех лекарственных средств, которые не могут проникнуть через гемато-энцефалический барьер. Патогены могут использовать обонятельные нейроны и луковицу для проникновения в высшие отделы мозга. Известно, что патологические инфекции головного мозга могут быть вызваны проникновением через слизистую оболочку носа. В 1930-х годах в Канаде было применено необычное решение для предотвращения распространения вируса полиомиелита: обонятельный эпителий школьников прижигали как крайнюю меру (Doty R.L., 2008). Совсем недавно в различных центральных частях обонятельной системы был обнаружен инфекционный прионный белок, включая первичную обонятельную кору у пациентов с болезнью Крейтцфельдта-Якоба (Doty R.L., 2008), (Zanusso G. et al., 2003).

1.1.2. Нарушение функции обонятельного анализатора при различных заболеваниях.

1.1.2.1. Covid-19

Пандемия Covid-19 2020-2022 годов затронула большое количество регионов, стран. Нарушение обонятельной функции в результате инвазии вируса SARS-CoV2, была добавлена Всемирной организацией здравоохранения в список таких симптомов Covid-19, как лихорадка, кашель и одышка (https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3)

Учитывая доказательства нейроинвазивного характера других коронавирусов, возникли предположения о том, что SARS-CoV2 может использовать нейронные клетки в качестве портала для проникновения в мозг, вызывая нарушения обоняния за счет влияния на периферические или центральные элементы обонятельной системы. В соответствии с теорией о векторной передаче, предполагается, что вирус может причинять нейронное повреждение в других областях мозга, не связанных с обонянием. Тем не менее, данная гипотеза требует более глубокого исследования в будущем. (Rebholz H. et al., 2020).

Еще до пандемии Covid-19 было известно, что коронавирусы человека, такие как CoV 229E, вызывают обонятельную дисфункцию (Suzuki M. et al., 2007), однако масштаб и срочность пандемии Covid-19 ускорили знания о влиянии коронавирусов на обоняние. После накопления публикаций за последнее время стало широко признано, что anosmia или hyposmia вызывается в том числе и SARS-CoV2. Фактически, несколько исследований показали, что hyposmia или anosmia, а также ageusia являются распространенными симптомами (Lechien J.R. et al., 2020; Hopkins C. et al., 2020; Melley L.E. et al., 2020; Lechien J.R. et al., 2020; Mercante G. et al., 2020). В ходе опроса о потере обоняния и вкуса сообщалось у 68 и 71% испытуемых, соответственно, по сравнению с 16 и 17% у здоровых людей из контрольной группы. В исследовании Yan C.H. et al., 2020 сообщается, что у

74% пациентов после выздоровления anosmia исчезла. Когорта пациентов с anosmia также была когортой, которая пострадала от Covid-19 в меньшей степени тяжести, это была не та группа, которая нуждалась в госпитализации. Наоборот, госпитализация по поводу Covid-19 ассоциировалась с сохранностью обоняния и вкуса, пожилым возрастом, диабетом, а также дыхательной недостаточностью (Yan C.H. et al., 2020; Luers J.C. et al., 2020; Lechien J.R. et al., 2020).

В другом исследовании Beltran-Corbellini A. et al., 2020 сообщается, что 39% случаев Covid-19 сообщили о нарушении обоняния и вкуса по сравнению с 12,5% в контрольной группе. Anosmia и, в большей степени, агевзия поражали значительно больше молодых пациентов (Beltran-Corbellini A. et al., 2020). Это также имело место в другом опросе, где 47% пациентов с Covid-19 сообщили об anosmia, а 85% - о дисгевзии. Эти симптомы уменьшались в среднем через 9 дней, однако, в отличие от других исследований, авторы сообщили, что потеря обоняния началась через несколько дней после известного начала инфекции (Klopfenstein T. et al., 2020). Природа обратной корреляции между тяжестью заболевания и степенью работы обонятельных рецепторов при заболевании до конца не ясна. При этом в одной из гипотез за основу этого механизма (нарушения работы обонятельных рецепторов) берется дифференциальный иммунный ответ в тканях, выстилающих полость носа. Предполагается, что более высокий иммунный ответ ослабляет функцию обонятельных рецепторов, но при этом предотвращает распространение вируса в более глубокие слои тканей, в том числе и в головной мозг, а также органы дыхания (трахея, бронхи, легкие). Напротив, слабый и локализованный иммунный ответ может привести к размножению и распространению вируса в нижние отделы дыхательных путей с опасными для жизни осложнениями, например, отек легких (Lechien J.R. et al., 2020; Vabret N. et al., 2020).

Некоторые вирусы верхних дыхательных путей, такие как коронавирус или вирус гриппа, также поражают центральную нервную

систему и провоцируют неврологическую симптоматику и заболевания. К последним относятся энцефалопатия, энцефалит и ряд пароксизмальных состояний (Bohmwald K. et al., 2018). К примеру, у некоторых Covid-19-положительных пациентов anosmией и/или гипосмией наблюдались изменения в психическом состоянии и энцефалопатия, что может говорить о нейроинвазивном потенциале Covid-19 (Baig A.M. et al., 2020). Таким образом, anosmia может являться индикатором широкого спектра неврологических заболеваний и повреждений.

Инвазия вирусов в головной мозг может осуществляться несколькими путями:

1. Вирусы попадают в головной мозг непосредственно из полости носа, проникая через дендриты обонятельных нейронов, двигаясь антероградно и проходя через синапсы, используя механизм активного транспорта внутри этих клеток в ЦНС (McGavern D.V. et al., 2012; Lochhead J.J. et Thorne R.G., 2012; Dahm T. et al., 2016).

2. Вирусы попадают из носа прямо в спинномозговую жидкость, поскольку нос связан с СМЖ (Chapman C.D. et al., 2013). Достигает ли SARS-CoV2 центральных отделов головного мозга человека, пока не установлено, но другие коронавирусы (и SARSCoV1) были обнаружены в спинномозговой жидкости человека (40) и в головном мозге (Arbour N. et al., 2000; Hung E.C. et al., 2003; Lau K.K. et al., 2004; Yeh E.A. et al., 2004). Исследования на мышцах, которых заражали SARS-CoV2 и MERS-CoV интраназальным путем, показали, что эти вирусы проникают в головной мозг через обонятельные нейроны и нервы, таламус и ствол головного мозга (Gandhi S. et al., 2020).

3. Коронавирусы могут также использовать ретроградный нейрональный транспорт. Они могут проникать в ЦНС через афферентные волокна блуждающего нерва из легких или из желудочно-кишечного тракта по оси мозг-кишка, основным компонентом которой является блуждающий нерв (Baig A.M. et al., 2020).

4. Еще одним путем, по которому коронавирус человека может попасть в ЦНС, является проникновение через эпителий в кровоток или лимфу (Desforges M. et al., 2007). Вирусы могут в дальнейшем инфицировать различные миелоидные клетки, воздействуя на врожденный иммунитет и распространяясь в другие ткани, включая ЦНС (Desforges M. et al., 2007; Stegelmeier A.A. et al., 2019).

Носовой респиаторный и обонятельный эпителий имеют специфические рецепторы для SARS-CoV-2 (Ylikoski J. et al., 2020). Текущая новая пандемия COVID-19 побудила многочисленные исследовательские группы исследовать патогенетические особенности спайка (S) SARS-CoV-2 - белка, который связывает ACE2 и совместно с протеазами хозяина, главным образом TMPRSS2, способствует проникновению в клетку. В последних сообщениях утверждается, что ACE2 и TMPRSS2 являются коэкспрессируемыми клетками в эпителиальных пневмоцитах II типа в легких, а также в мерцательных и бокаловидных клетках эпителия носа (Ziegler C et al., 2020). В одном исследовании сообщалось, что носовой респиаторный эпителий имеет более высокую экспрессию генов входа CoV-2, чем в легких (Sungnak W et al., 2020). Кроме того, Бранн и др. (Brann D et al., 2020) продемонстрировали, что рецептор CoV-2 ACE2 и спайк-протеиновая протеаза TMPRSS2 экспрессируются не в обонятельных сенсорных нейронах, а в вспомогательных клетках, стволовых клетках и периваскулярных клетках обонятельного эпителия.

1.1.2.2. Аносмия, вызванная гриппом или инфекциями верхнего отдела дыхательных путей.

Острые вирусные инфекции верхних дыхательных путей являются наиболее частой причиной хронической дисфункции обонятельного анализатора. После перенесённой острой респиаторной вирусной инфекции нарушения обонятельной функции может наступать от 11 до 40% случаев (Potter M.R. et al., 2020; Schwartz J.S. et al., 2019). Около 20% случаев

респираторных инфекций могут быть связаны с типом коронавируса (не SARS) и до 30% случаев – с типом риновируса. Остальное приходится на аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус или вирус парагриппа человека (Blaas D., 2016), (Sugiura M. et al., 1998). Создание вакцин против них оказалось безуспешным из-за их огромной генетической изменчивости (Sullender W.M., 2000; Lemaire D. et al., 2012). В 20–30% случаев вирус, вызывающий ее, не идентифицирован.

Вирус гриппа вызывает более серьезное заболевание, поражает легкие и способен вызвать пневмонию, дыхательную недостаточность и смерть. В сезон гриппа 2018–2019 гг. Центром по контролю и профилактике заболеваний США было зарегистрировано 34 200 смертей (<https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2018-2019.html>; Flanagan C.E. et al., 2015).

Вирусы, вызывающие респираторную патологию, могут спровоцировать нарушение обоняние в различной степени. При этом не до конца определены, какие факторы могут усугублять дизосмию при респираторных заболеваниях. Женщины болеют чаще, чем мужчины, и ПВОД как правило возникает после 40 лет. При респираторной вирусной инфекции манифестация обонятельной дисфункции как правило стремительное, быстрое. Но восстановление нормального обоняния происходит до нескольких лет. При этом порядка 32–66% пациентов выздоравливают полностью (Voeseveldt S. et al., 2017).

Вирус может влиять на обоняние посредством двух механизмов действия. Первый, который наблюдается при других коронавирусных инфекциях или при простуде, но не при SARSCoV2, — это физическое воздействие: из-за локального воспаления слизистая оболочка носовых ходов отекает, слизистая оболочка покрывается пленкой выделений из носа, тем самым препятствуя молекулам одоранта достигать соответствующих рецепторов и связываться с ними, что приводит к снижению обонятельной способности. Кроме того, из-за такой обструкции дыхательных путей поток

воздуха значительно снижается, и молекулы одоранта будут поступать в полость в недостаточном количестве. В исследовании Окерлунда и соавт. поствирусное обонятельное расстройство, развившееся после того, как здоровые люди без предшествующего дефицита обоняния были привиты коронавирусом (229E) (Akerlund A. et al., 1995), который, как известно, вызывает простуду. Обонятельные пробы через 4 дня после вакцинации показали снижение обонятельной функции у инфицированных. Результат коррелировал с увеличением заложенность носа. То есть нарушение обонятельной функции может быть как результатом вирусного воздействия на эпителий, так результатом отека тканей (Akerlund A. et al., 1995).

Предлагается и другой механизм, согласно которому, вирусы поражают обонятельный эпителий, проходящие в нем нервные волокна. При этом повреждаются ли сами обонятельные нейроны при вирусной инвазии до сих пор является спорным вопросом (Welge-Lussen A. et Wolfensberger M., 2006).

Вирусы могут провоцировать не только нарушение периферического отдела обонятельного анализатора, но и его центральные отделы, проникая через гематоэнцефалический барьер. Как правило при этом поражаются зоны головного мозга, являющиеся частью центрального отдела обонятельного анализатора (обонятельная луковица, пирифомная кора, миндалевидное тело, обонятельный бугорок и др.).

Вирус гриппа А интраназально вводился мышам. Он встраивался в нейроны обонятельных рецепторов и распространялся транснейронально (Doty R.L., 2008; Aronsson F. et al., 2003). Как упоминалось выше, коронавирус может персистировать как в головном мозге, так и в спинномозговой жидкости (Arbour N. et al., 2000; Hung E.C. et al., 2003; Lau K.K. et al., 2004; Yeh E.A. et al., 2004). В частности, когда возникновение anosмии временно не совпадает с симптомами ринита или anosмия сохраняется длительное время, следует сделать вывод о наличии неврологического повреждения.

Существующие варианты лечения поствирусной обонятельной дисфункции подразумевают использование кортикостероидов, которые не рекомендованы пациентам с anosmией, особенно при отсутствии верифицированной травмы головы или аллергических симптомов (Doty R.L., 2019; Miwa T. et al., 2019). Во многоцентровом двойном слепом исследовании рядом авторов было показано, что обонятельные тренировки у пациентов с ПВОД улучшают обонятельную функцию значительно выше, чем предполагалось при спонтанном восстановлении (Huttenbrink K.V. et al., 2013; Miwa T. et al., 2019).

1.1.2.3. Гипосмия при аллергическом рините

Аллергия как правило приводит к аллергическому риниту, который возникает в результате попадания аллергена на слизистую оболочку полости носа. Это влечет за собой иммунный ответ и отек слизистой носа.

Инспирация аллергенов повреждает обонятельную зону в полости носа, вызывая иммунный ответ (Imamura F. et Hasegawa-Ishii S., 2016).

Есть предположение, что антигистаминные препараты не являются эффективными для восстановления обоняния при АР (Stuck B.A. et Hummel T., 2015; Kalpaklioglu A.F. et Kavut AB., 2010). Несколько более обнадеживающие данные показывают, что использование топических стероидов полезно, особенно у пациентов с сезонным АР, и часто в качестве комбинированного лечения стероидами и антигистаминными препаратами (Watts A.M. et al., 2019). Методы персонифицированного подхода лечения АР также оказались эффективными для уменьшения симптомов гипосмии (Tansuker D. et al., 2014; Katotomichelakis M. et al., 2015; Mun S.J. et al., 2013).

Хронический полипозный риносинусит является важным клиническим состоянием, диагностируемым при наличии как субъективных, так и объективных признаков хронического воспаления. Около 25% пациентов с хроническим риносинуситом имеют в анамнезе хронический

полипозный риносинусит (Stevens W.W. et al., 2016). В исследовании «SINUS» было показано, что человеческое моноклональное антитело дупилумаб, блокирующее общий рецепторный компонент интерлейкинов 4 и 13, улучшает обонятельную функцию у пациентов с тяжелым хроническим полипозным риносинуситом (Bachert C. et al., 2019).

1.1.2.4. Аносмия, вызванная лекарственными средствами

Сообщается, что 50% из 100 лучших лекарств в США могут вызывать жалобы на хемосенсорные расстройства и побочные эффекты (Schiffman S.S. et al., 1990). Нарушения обоняния и вкуса также относятся к числу многих побочных эффектов химио- и лучевой терапии.

Полипрагмазия представляет собой большую проблему современной медицины в связи со стареющим обществом и наличием коморбидной патологии у пациентов. Таким образом, различное сочетание лекарственных препаратов может воздействовать на обонятельные рецепторы и вызывать нарушение обоняния как побочный эффект. Т.е. причиной дизосмий может выступать полипрагмазия, а не прием монопрепарата (Imoscopi A. et al., 2012). Сочетанный прием двух и более лекарственных препаратов может привести к нарушению фармакокинетики и фармакодинамики любого из компонентов политерапии. Как правило, пожилые люди, страдающие сердечно-сосудистой патологией и принимающие соответствующие лекарственные средства, чаще всего жалуются на дизосмии и дисгевзии (нарушение вкуса).

На данный момент определен ряд классов препаратов, которые изменяют обоняние, среди них выделяют антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, нейротропные препараты, например, антидепрессанты, лекарства, воздействующие на желудочно-кишечный тракт (Schiffman S.S. et al., 2018).

Ухудшению обонятельной функции может способствовать не только прием самого препарата, но и его отмена. Инактивация функции рецептора и нарушение связывания с рецептором, то есть дисфункция Gs-белка, инозитолтрифосфата и аномальная активность канала могут быть спровоцированы ингибированием вкусовых рецепторов из-за приема лекарственных средств. Зачастую прекращение приема нарушающего обонятельную и вкусовую функции препарата способствует их восстановлению, однако в ряде случаев на это необходим более длительный срок (Henkin R.I., 1994).

Кроме того, хроническое злоупотребление наркотическими веществами связано с гипосмией и дефектами обоняния из-за локальных и системных нарушений обонятельного анализатора. Механизм деструктивного воздействия на обонятельный анализатор кокаина включает в себя нарушение передачи импульса в обонятельную луковицу от хемосенсорных обонятельных нейронов, опосредованной кальцием. Полагают, что anosmia, спровоцированная кокаином, опосредована инфарктом и последующим некрозом обонятельной слизистой оболочки полости носа (Moran D.T. et al., 1992; Ackerman V.H. et Kasbekar N., 1997).

- 1.2. Методы оценки влияния расстройства обонятельного анализатора на состояние различных функциональных систем.

Любой физиологическое воздействие на организм провоцирует за собой каскад рефлекторных реакций, которые предназначены для того, чтобы оценить критичность воздействующего фактора для жизнедеятельности самого организма и при наличии угрозы его избежать. Этот каскад затрагивает весь комплекс нейро-гуморальной регуляции организма (Пьянзин А.И., 2014). Согласно П.К. Анохину, эту совокупность рефлексов можно объединить в понятие «функциональной системы» (Анохин П.К., 1956, 1968, 1972).

Представляется интересной и перспективной оценка физиологического состояния организма после моделирования нарушения и дисфункций обонятельного анализатора.

1.2.1. Вариабельность сердечного ритма.

1.2.1.1. *Изменения ВСР при воздействии ароматических веществ.*

На электрокардиограмме (ЭКГ) изменение интервала R-R регулируется за счет симпатического и парасимпатического воздействия. Всесторонний и функциональный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) служит надежным неинвазивным методом количественной оценки вегетативных регуляторных реакций сердечно-сосудистой системы, обеспечивая динамическую картину симпатического и парасимпатического взаимодействия (Berntson G.G. et al, 1997). Клинические исследования постоянно показывают снижение ВСР у людей с постоянным стрессом (Chandola T. et al., 2010) или психосоматическими симптомами такими как депрессия (Hughes JW, Stoney CM et al., 2000), тревога (Gorman J.M. et al., 2000) и синдром хронической усталости (Freeman R. et al., 1997). Ряд предыдущих исследований показал, что вегетативная функция, оцениваемая по ВСР, была изменена у женщин с психосоматическими проблемами, включая предменструальные (Matsumoto T. et al., 2006; Matsumoto T. et al., 2007) или климактерические симптомы (Matsumoto T. et al., 2007). Напротив, было показано, что люди с более высокой способностью к контролю эмоций имеют более высокие уровни ВСР в состоянии покоя (Thayer J.F. et al., 2012). В нескольких исследованиях с помощью ВСР изучались клинические преимущества ароматерапии, которые продемонстрировали значительные изменения активности вегетативной нервной системы после вдыхания эфирных масел, включая лаванду (Saeki Y. et al., 2000; Kuroda K. et al., 2005; Chien L.W. et al., 2012; Matsumoto T. et al., 2013), жасмин (Kuroda K. et al.,

2005) и бергамот (Chang K.M., Shen C.W. Et al., 2011; Liu S.H. et al., 2013; Watanabe E. et al., 2015), влияя при этом на настроение, психическое состояние и поведение. Эти результаты доказывают роль измерения ВСП для оценки физиологических эффектов при различных воздействиях на обонятельный анализатор (Tamaki M. et al., 2016).

1.2.1.2. Изменения ВСП при воспалении.

В случае удара или травмы организма рефлекторная и локальная реакция приводит в движение воспалительный процесс, который предупреждает мозг об устранении патогенной угрозы. Воспалительный рефлекс известен как основная защита организма от инфекции, и его нарушение было связано с рядом заболеваний. Величина воспалительного ответа очень важна, так как слишком сильная или недостаточная реакция может быть по-разному вредна для человека (Elenkov I.J. et al., 2005; Pavlov V.A. et Tracey K.J., 2005; Pavlov V.A. et Tracey K.J., 2012; Tracey K.J. et al., 2002). Существует теория, что вегетативная нервная система (ВНС) в большой степени вовлечена в регуляцию воспалительного рефлекса; она постоянно контролирует воспаление, чтобы убедиться, что цитокины не попадают в кровоток, обеспечивая рефлекторный и быстрый противовоспалительный процесс (Tracey K.J. et al., 2002). И выполняет это через центральную нервную систему (ЦНС); после воспалительной реакции афферентные сигналы проходят через блуждающий нерв (первичный нерв парасимпатической нервной системы (ПНС)) к ядру солитарного тракта. Последующий эфферентный сигнал через блуждающий нерв ингибирует синтез провоспалительных цитокинов через нейромедиатор ацетилхолин. В целом, основной набор физиологических структур, которые включают блуждающий нерв, отвечают за быстрое рефлекторное действие в ответ на воспаление, известное как холинергический противовоспалительный путь

(Pavlov V.A. et al., 2003; Pavlov V.A. et Tracey K.J.,2005; Tracey K.J. et al., 2007).

Полученные эмпирические данные подтверждают предложенные механизмы этого двунаправленного пути и подчеркивают важную роль ВНС, в частности ПНС (блуждающего нерва), в адаптивной регуляции воспалительных процессов (Borovikova L.V. et al., 2000; Bernik T.R. et al.,2002). Что касается симпатической нервной системы (СНС), то влияние этого пути может как усиливать, так и ослаблять воспаление. Однако эффект часто зависит от ситуации и является более медленным по сравнению с ПНС. Поэтому блуждающий нерв считается основным связующим звеном между местным воспалением и действием ЦНС (Tracey K.J. et al., 2002).

Вариабельность сердечного ритма (ВСР), определяемая как вариабельность между сердечными сокращениями, может быть разделена на различные показатели измерения, отражающие влияние ВНС на сердечный ритм. Например, при анализе в частотной области высокочастотный компонент мощности ВСР (HF-HRV; 0,15-0,4 Гц) выявляет быстрые колебания от удара к удару во временном ряду сердечного периода, в основном отражающие активность ПНС – такие показатели являются индексами вагусно-опосредованной ВСР (Task F. et al., 1996; Thayer J.F. et al., 2010). Низкочастотный компонент мощности ВСР (LF-HRV; 0,04-0,15 Гц), в теории, представляет общую ВНС (Berntson G.G. et al., 1997), особенно активную деятельность ВНС (Malliani A. et al., 1991), хотя эта позиция не лишена противоречий (Goldstein D.S. et al., 2011). Крайне низкочастотный компонент мощности ВСР (VLF-HRV; 0,003-0,04 Гц) был связан с терморегуляцией в ответ на изменение температуры окружающей среды (Sollers J.J. et al., 2002). Важно отметить, что все индексы, как полагают, имеют некоторое влияние на ПНС несмотря на то, что основной вегетативный механизм, лежащий в основе каждого показателя ВСР, (Thayer J.F. et al., 2010).

Учитывая физиологическую связь между ПНС и воспалительными процессами, можно было бы ожидать, что более высокая ВСР (по всем индексам), особенно вагусно-опосредованной ВСР, будет связана с более низким уровнем воспаления. Некоторые исследования подтверждают эту теорию, свидетельствуя об обратной зависимости между провоспалительными цитокинами и вагусно-опосредованной ВСР с использованием как краткосрочных (< 1 ч) (Soares-Miranda L. et al., 2012; Young L.C. et al., 2014) и долгосрочных (более 1 ч) (Araújo F. et al., 2006; Janszky I. et al., 2004) записи ВСР. Проспективные исследования также показали аналогичные результаты, продемонстрировав, что вагусно-опосредованная ВСР негативно прогнозирует воспаление на четыре года вперед (Jarczok et al., 2014, 2015). Более того, обзор показал общую отрицательную связь между показателями ВСР и маркерами воспаления как у здоровых людей, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Haensel A. et al., 2008). Однако исследования также показывают неоднозначные связи между показателями ВСР и воспалением (Guinjoan S.M. et al., 2009; Pellissier S. et al., 2014; Schäfer D. et al., 2015). Например, P. Singh et al. сообщили об отрицательной корреляции между вагусно-опосредованной ВСР и воспалением, результаты показали, что более высокий уровень воспаления предсказывают более высокую вагусно-опосредованную ВСР через два года (Singh P. et al., 2009).

1.2.2. Изменения поведения животных при нарушениях обонятельного анализатора.

Стресс провоцирует возникновение ряда психо-моциональных реакций таких, как тревожность, страх, депрессивно-подобное состояние и депрессия. В свою очередь, последние способствуют искаженному восприятию обонятельных стимулов в периферическом отделе обонятельного анализатора и к неадекватному анализу этих же стимулов в центральных его отделах, то есть в головном мозге. Это имеет вадное

значение в понимании патогенетических механизмов дизосмий и аносмий при возникновении нарушений психической функции и высшей нервной деятельности. В жизни животных запахи играют очень важную роль в их поведении, социализации и т.п. Так, обонятельный стимул может нести информацию об угрозе, хищнике, пище, а также детерминировать половое поведение (Bombail V., 2019).

Восприятие происходит, когда стимулы обнаруживаются и интерпретируются в осмысленный паттерн. Запахи — растворенные в воздухе (или воде) летучие молекулы, воспринимаемые животными как обонятельные ощущения. Эти ощущения воспринимаются на первом этапе обонятельными рецепторами с возникновением последующего потенциала действия в обонятельных нейронах обонятельных клубочков, т.е. происходит первая стадия анализа обонятельного стимула. У большинства видов животных эту функцию выполняет обонятельный нейроэпителий при участии вспомогательной обонятельной системы, состоящей из сошниково-носового органа (Mucignat-Caretta C., 2010) или ганглиев Грюнеберга (Brechbuhl J. et al., 2008). Обычно считается, что ОЭ участвует в общем распознавании запахов. Обнаружение пахучих молекул заключается в преобразовании химических сигналов в электрические сигналы, то есть нервный импульс, а затем этот импульс передается через обонятельную луковицу в центральные отделы обонятельного анализатора, которые расположены в головном мозге. Среди них миндалевидное тело, отвечающее за эмоции, и гиппокамп, который ответственен за обучение, память, анализ обонятельного стимула (у крыс) и поведение. Пути от обонятельного нейроэпителия к миндалевидному телу и гиппокампу являются прямыми (Soudry Y. et al., 2011).

Запахи могут индуцировать различные нейроэндокринные процессы, влияющие на поведение животных врожденным и/или приобретенным образом, когда создается связь между запахами и другими раздражителями.

Имеются данные о влиянии связанных со стрессом глюкокортикоидных гормонов (таких как кортизол или кортикостерон), хотя и менее установленных, на регуляцию обоняния, секреция которых оказывает глубокое влияние на физиологию и поведение. Периферическая нервная система и различные отделы головного мозга, связанные с анализом обонятельных стимулов, такие как обонятельный эпителий, обонятельная луковица и латеральный обонятельный тракт, экспрессируют глюкокортикоидные рецепторы (Morimoto M. et al., 1996; Robinson A.M. et al., 1998). В обонятельных областях также были идентифицированы рецепторы для других медиаторов реакции на стресс: КРГ (Garcia I. et al., 2016), АКТГ (Mountjoy K.G. et al., 1994) и адреналин (Kawai F. et al., 1999).

Одно из немногих механистических исследований острого стресса и обоняния у лабораторных животных показало, что адреналин, высвобождаемый во время воздействия стрессора у детей, действует на обонятельную луковицу, подавляя формирование обонятельных воспоминаний (Manella L.C. et al., 2013). Таким образом, животное в состоянии легкого стресса может не помнить запахи, связанные с негативным событием в задаче распознавания запахов. В целом это подтверждает идею о том, что на поведенческие реакции на запахи может влиять стресс и связанные со стрессом эмоциональные состояния. Было показано, что острый стресс и связанные с ним гормоны влияют на несколько аспектов обонятельного обнаружения; В целом на основании имеющихся данных можно утверждать, что острый стресс может усиливать обонятельную детекцию (Pause V.M. et al., 1996; Fleming A.S. et al., 1997; Pacharra M. et al., 2016; Hoenen M. et al., 2017).

Глава 2. Материалы, пациенты и методы исследования.

Экспериментальное исследование стрессорных реакций различных схем сенсорной депривации крыс было проведено на базах медицинского института Российского университета дружбы народов, биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова с 2021 по 2023 гг.

2.1. Общая характеристика животных и описание экспериментальных групп.

В экспериментальном исследовании использовались крысы-самцы (n=52) линии Wistar массой 285-340 гр.

Первую группу (группу контроля) (n=10) составили интактные крысы. Во второй группе проводилось моделирование септопластики (n=15). После хирургического вмешательства погибло 3 животных в первые сутки после моделирования септопластики. Таким образом, из этой группы тестировалось 12 крыс. 19 крысам из третьей группы (n=19) проводилась бульбэктомия. После проведения операции в 3-й группе погибло 5 животных, а 14 – выжило. В четвертой группе (группа «контакта с хищником») каждую крысу однократно помещали в клетку с наполнителем, свежепропитанным кошачьей мочой одного и того же животного (нестерилизованный кот в возрасте 26 месяцев), в течение 10 минут.

2.2. Методология хирургических вмешательств – моделирования септопластики и бульбэктомии у крыс.

Дизайн данного исследования представлен в табл. 2.1. и на рис. 2.1. В целях общей анестезии перед хирургическим вмешательством во 2-й и 3-й группах вводили в хвостовую вену раствор золетила 100 (250 мг тилетамина гидрохлорида и 250 мг золазепама гидрохлорида) в дозировке 10 мг/кг.

Таблица 2.1. Дизайн исследования.

Метод исследования группа	Открытое поле	Вариабельность сердечного ритма
1 группа, контрольная (n=10)	Однократно, по 5 мин.	Однократно, по 15 минут
2 группа, группа септопластики (n=12)	2, 4, 6 дни после операции	1-6-й дни после операции
3 группа, группа бульбэктомии (n=14)	15, 17, 19 дни после операции	15-20-й дни после операции
4 группа, группа «контакта с хищником» (n=10)	Сразу после воздействия, 3-й и 5-й дни	1-6- дни после воздействия мочи кошки.

Таким образом, результаты тестирования во 2-й, 3-й и 4-й группах сопоставлялись на 2-й, 15-й и 1-й дни; на 4-й, 18-й и 3-й дни; 6-й, 20-й и 6-й дни, соответственно. Таким же образом сопоставлялись результаты анализа variability сердечного ритма.

2.2.1. Моделирование септопластики

Моделирование септопластики у животных было необходимо для провокации острого воспаления слизистой и надхрящницы, а также впоследствии для последующей дисфункции обонятельных эпителиоцитов.

Мы проводили зигзагообразную скарификацию слизистой оболочки перегородки носа острым зондом в каудо-краниальном направлении с двух сторон сверху-вниз и сзади-наперед (рис. 2.2).

Летальность 3-х животных была вызвана аспирацией кровью из-за обильного кровотечения.

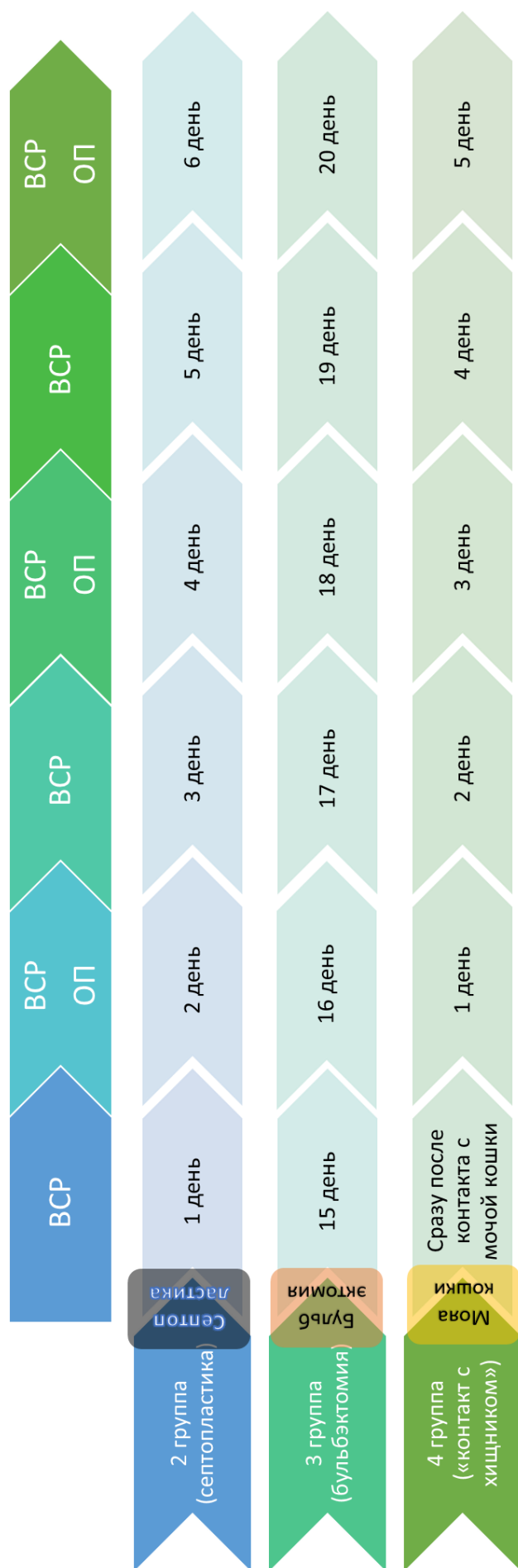


Рисунок 2.1. Схема проведения экспериментов и сопоставления сроков тестирования животных.



Рисунок 2.2. Схема проведения септопластики у крыс путем скарификации слизистой оболочки и надхрящницы полости носа.

2.2.2. Проведение бульбэктомии.

Двустороннюю бульбэктомию проводили, согласно описанному ранее протоколу (Kelly J.P. et al., 1997; Freitas A.E. et al., 2012). После введения раствора золетила 100 в указанной выше дозировке брили голову и над обонятельными луковицами в черепе проделывали микробором отверстия размером 2 мм для иглы кпереди от брегмы с двух сторон на расстоянии 2 мм от средней линии лобной кости, лежащей над обонятельными луковицами (рис. 2.3 а, б).

Как правило обонятельные луковицы можно увидеть через эти трепанационные отверстия и аспирировать с помощью тупой иглы для подкожных инъекций, прикрепленной к аспиратору. Обе обонятельные луковицы затем выделяли хирургическими микро-ножницами и удаляли аспирацией стеклянной пипеткой Пастера.

Животные исключались из исследования, если не были полностью удалены луковицы или была повреждена лобная кора (Freitas A.E. et al., 2012). При этом было важно не повредить лобную кору. Для профилактики кровотечения из фрезевых отверстий использовали гемостатическую губку. На рану наносили порошок антибиотика цефтриаксона до их закрытия хирургическими зажимами 7,5 мм.

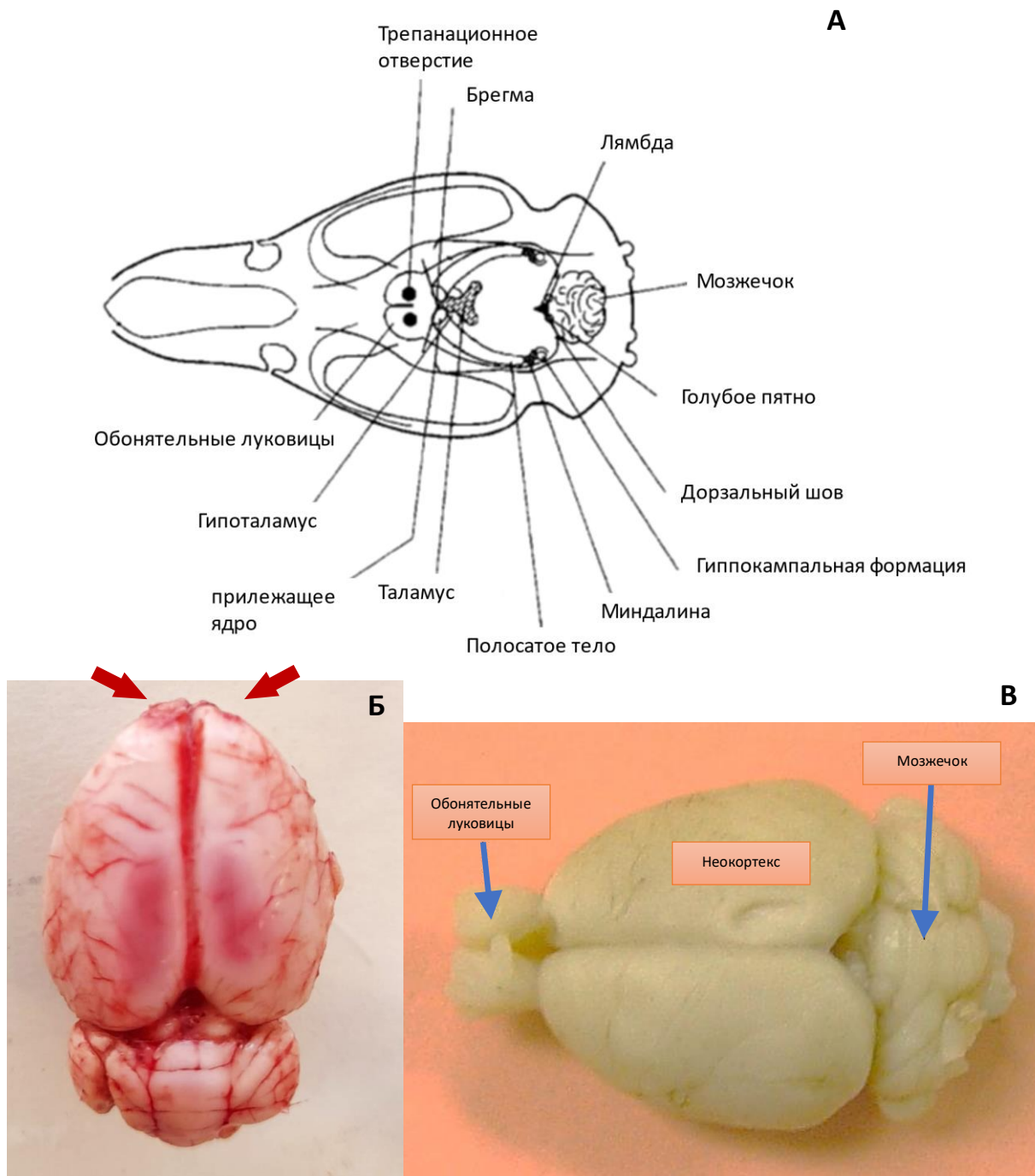


Рисунок 2.3. А. Схематическое изображение расположения трепанационных отверстий относительно основных анатомических особенностей черепа крысы и положения обонятельной луковицы относительно важных областей мозга, которые могут быть разрушены после бульбэктомии. Б. Головной мозг без обонятельных луковиц. Стрелками указаны раневые поверхности. В. Головной мозг с обонятельными луковицами после недельной экспозиции в забуференном 10% растворе формалина.

2.3. Тест в открытом поле.

Установка открытое поле представляло собой круглую площадку диаметром 90 см с бортами высотой 70 см (рис. 2.4). Внутренняя и внешняя поверхности имели белый цвет. Поле было разделено на периферические и центральные сектора. Которые имели, в свою очередь, центральные и периферические норки.

В установке открытое поле проводили оценку двигательной активности (стойки, замирание), исследовательской активности (обследование центральных и периферических норок, центральных и периферических секторов), груминга (умывание), актов дефекации и уринации. Животных размещали в центре установки и наблюдали за их поведением в течение 5 минут.

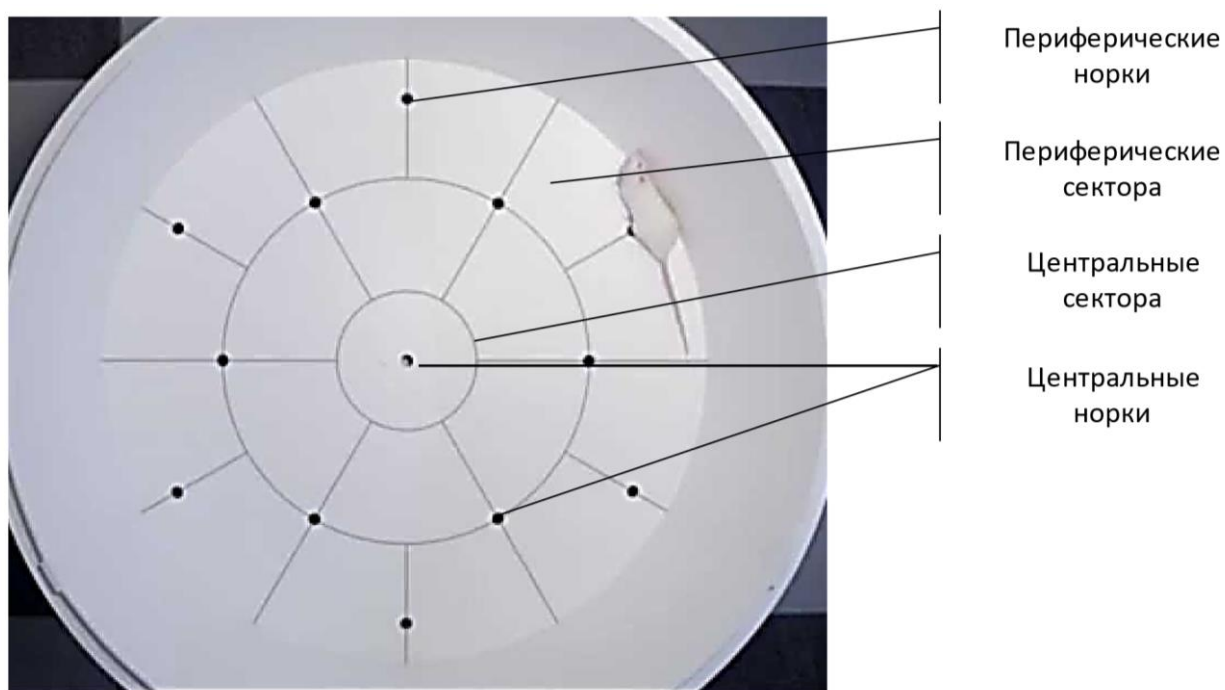


Рисунок 2.4. Фото круглого открытого поля.

В открытом поле после операции крыс второй группы исследовали через 2, 4 и 6 дней. Животных из 3-й группы тестировали в ОП на 15, 17, 19 дни после бульбэктомии (Almeida R.F. et al., 2017). В четвертой группе

оценку поведенческих реакций проводили сразу после воздействия мочи кошки, а также на 3-й и 5-й дни. Данными контроля служили результаты, полученные в первой группе.

2.4. Электрокардиография и ВРС.

После изучения поведения животных в открытом поле под общим наркозом раствором Золетила-100 всем крысам проводили подшивание металлических полуколец (рис. 2.5а) на спине и холке крыс в трех точках (рис. 2.5б). Через 2 суток осуществляли контрольное исследование нЭЖГ а исследовательском полиграфе Вiorас М30-В (California, USA) (рис.2.5в) в течение 15-20 минут.



Рисунок 2.5. Расположение полуколец для фиксации электродов для записи ЭЖГ у крыс. *Примечание: а –общий вид подшитого пирсинга, б – места*

подшивания тирсинга, в – исследовательский полиграф Biopac M30-B (California, USA).

После этого в клетке в свободном состоянии запись электрокардиограммы осуществляли в день операции и в последующие 6 дней в течение 15-20 минут, как указывалось выше, в зависимости от двигательной активности крысы. В программе Biopack student lab 4.1 проводили удаление артефактных отрезков записи электрокардиограммы. Для анализа ВСР участки ЭКГ отбирались без наличия артефактов через 9 минут (540 секунд) после начала записи. Это было обусловлено тем, что после фиксации электродов к подшитым кольцам из металла в первые девять минут крыса в клетке успокаивалась и адаптировалась в новых для нее обстоятельствах. Длина каждого отрезка составляла минимум 100 секунд для каждого животного (рис.2.6). Средняя длина обрабатываемых отрезков ЭКГ составила 111 ± 64 с.

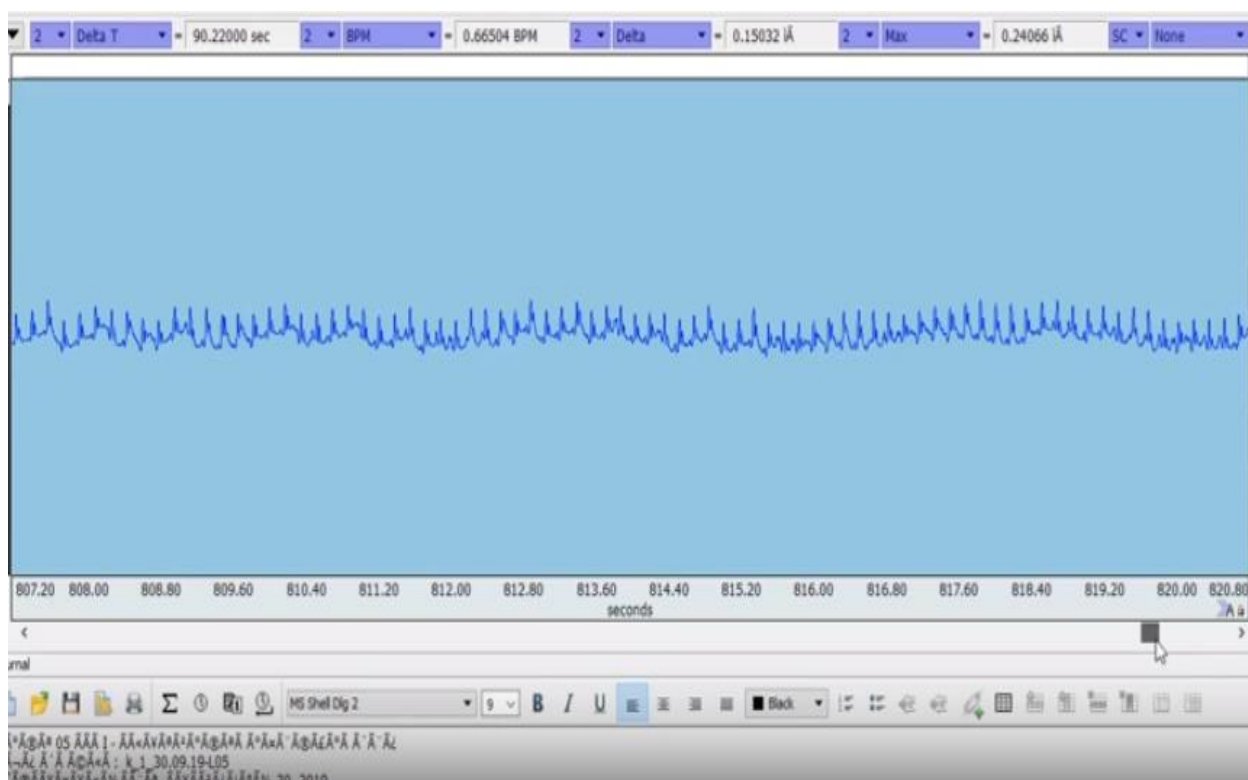


Рисунок 2.6. Вариант ЭКГ животного после ее обработки в программе Biopack student lab 4.1.

Анализ variability сердечного ритма проводился в программе Kubios HRV по методике Р.М. Баевского (Баевский Р.М. и соавт., 2002). Оценивали частотный анализ ВРС: пиковые частоты (VLF (Гц), LF (Гц), HF (Гц)), абсолютную силу (VLF (мс²), LF (мс²), HF (мс²)), относительная сила (VLF (%), LF (%), HF (%)), нормализованная сила (LF (п.у.), HF (п.у.)), общая сила (Total power, мс²), вагосимпатическое отношение (LF/HF) (рис 2.7).



Рисунок 2.7. Скан страница в программе Kubios HRV в момент анализа ЭКГ крыс для определения variability сердечного ритма.

Контрольными данными служили результаты анализа ВРС, полученные при тестировании крыс до операции, крысам из группы контроля

для морфологических исследований пирсинг не подшивали (Кастыро И.В., 2023).

2.5. Анализ кортикостерона в плазме крови.

Для анализа плазмы крови на концентрацию кортикостерона у крыс проводился забор крови после проведения записи ЭКГ из хвостовой вены до операции, в момент операции, через 1-6 суток после операции. Полученная кровь центрифугировалась в пробирках сразу же (Selyatitskaya V.G., 2012; Пальчикова Н.А. и соавт., 2014). Полученную в результате центрифугирования плазму хранили при -20° С до момента анализа. Концентрацию кортикостерона в плазме определяли количественно с помощью ELISA. В соответствии с руководством производителя использовали коммерческий набор для иммуноферментного анализа кортикостерона (Assay Designs Inc., Ann Arbor, Mich., США).

2.6. Статистическая обработка данных эксперимента.

Данные обсчитывались и обрабатывались с помощью программного обеспечения MATLAB, Microsoft Excel, STATISTICA 12.6, JASP 0.14.0.0. При анализе данных внутри групп на разных сроках после операции использовали критерий Вилкоксона. При сопоставлении данных экспериментальных групп между собой и с данными контрольной группы применяли критерий Стьюдента или критерий Манн-Уитни. При неравномерности распределения (негауссова) выборки применяли критерий Манн-Уитни, в случае ее равномерного распределения (гауссова) – критерий Стьюдента. Для каждого сравнения определялся свой уровень значимости ($p < \text{от } 0,001 \text{ до } 0,05$).

Глава 3. Изменения некоторых факторов нейрогуморальной регуляции организма при моделировании нарушений функции обонятельного анализатора.

3.1. Изменения ВСП при моделировании септопластики.

Низкочастотный компонент. Согласно критерию Вилкоксона, в течение всего постоперационного периода наблюдения LF во второй группе был достоверно ниже, по сравнению с контролем ($p < 0,001$) на всем протяжении постоперационного наблюдения за животными. Критерий Манн-Уитни показал, что в постоперационном периоде низкочастотный компонент начал понижаться на 5-й день после проведения моделирования септопластики ($p < 0,01$) и на 6-й ($p < 0,001$), если сравнивать его с 5-м днем (рис. 3.1а, табл. 3.1). Снижение показателей низкочастотного компонента ВСП может свидетельствовать о симпатикотонии на всем протяжении послеоперационного периода в группе после моделирования септопластики.

Высокочастотный компонент. Согласно критерию Вилкоксона, со 2-го по 4-й день результаты высокочастотного компонента были достоверно выше, по сравнению с дооперационными (контрольными) данными ($p < 0,001 - 0,01$). Критерий Манн-Уитни показал, что на 3-й постоперационный день достоверно повысились показатели высокочастотного компонента ВСП, по сравнению с предыдущими днями наблюдения ($p < 0,001$). Однако, на 4-й день ($p < 0,001$), на 5-й ($p < 0,01$) и на 6-й дни он начал достоверно понижаться, по сравнению предыдущими постоперационными сутками (рис. 3.1б, табл. 3.1).

Увеличение высокочастотного компонента со 2-го по 4-й дни после проведения моделирования септопластики свидетельствует о ваготонии.

Очень низкочастотный компонент, согласно критерию Вилкоксона, был значимо выше контрольных значений на 1-е ($p < 0,01$), 2-е и 3-и ($p < 0,001$) сутки после операции. На 6-й день после септопластики VLF у крыс данной группы был достоверно снижен, по сравнению с данными контроля ($p < 0,01$).

Критерий манн-Уитни показал, что с 4-го ($p < 0,01$) по 6-й ($p < 0,001$) дни VLF достоверно снижался (рис. 3.1в, табл. 3.1).

Повышение значений очень низкочастотного компонента также свидетельствует об усилении влияния тонуса вагуса на сердечную деятельность в период со 2-го по 4-й послеоперационных дней (Claydon V.E. et al., 2008).

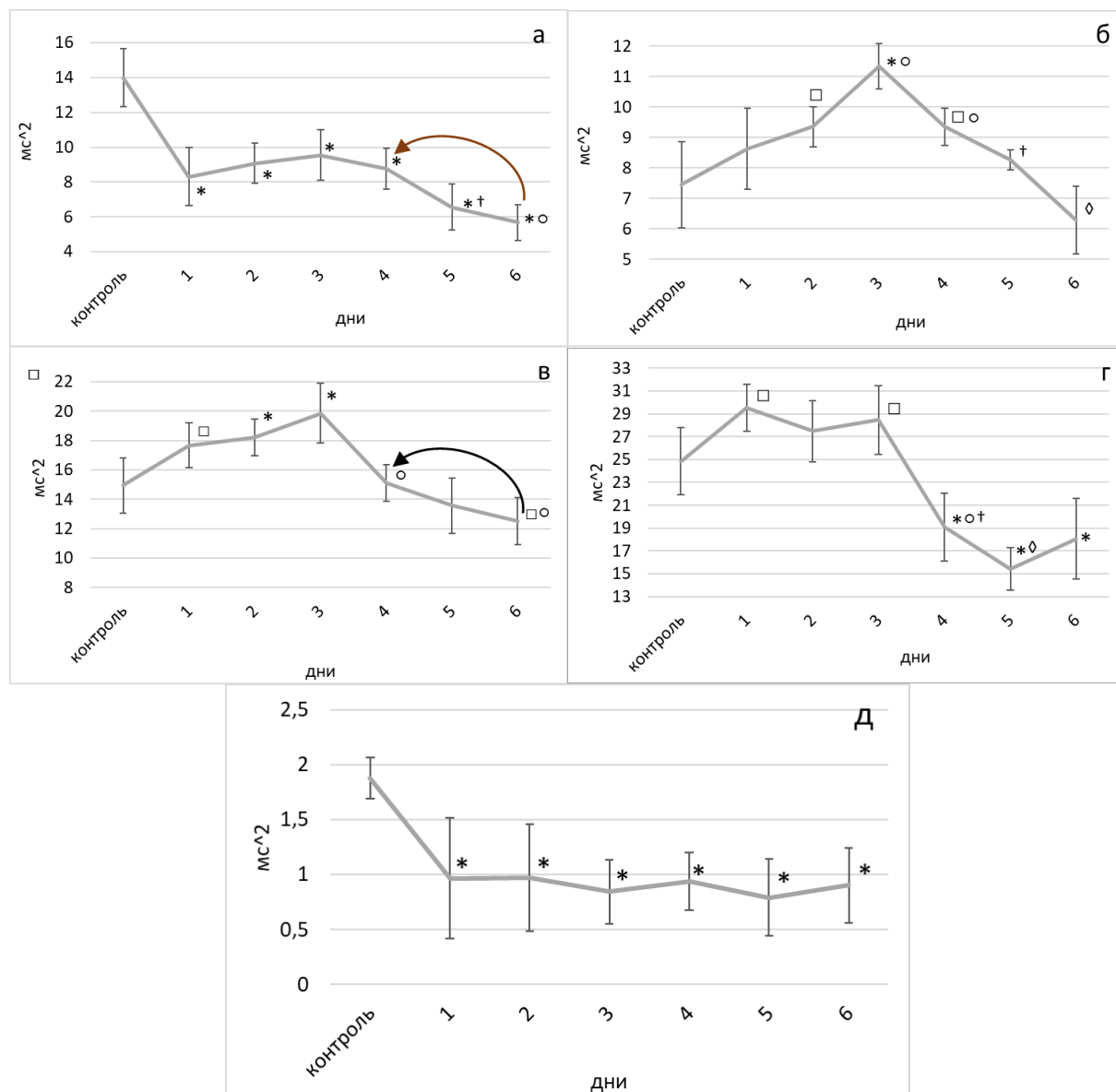


Рисунок 3.1. Изменения параметров частотной области ВСП после моделирования септопластики (2 группа): а – низкочастотный компонент (LF); б – высокочастотный компонент (HF); в – очень низкочастотный компонент (VLF); г – общая мощность (Total power); д – вагосимпатический индекс (LF/HF). *Примечание:* * – достоверные различия между данными

контроля и экспериментальной группой при $p < 0,001$; \square – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,01$; \circ – достоверные различия между сроками при $p < 0,001$; \dagger – достоверные различия между сроками при $p < 0,01$; \diamond – достоверные различия между сроками при $p < 0,05$.

Общая мощность, согласно критерию Вилкоксона, была значимо ниже с 4-го по 6-й дни после операции, по сравнению с данными до нее ($p < 0,001$), но выше на 1-е и 3-и сутки ($p < 0,01$). Критерий Вилкоксона показал, что повышение Total power произошло на 3-й постоперационный день, по сравнению с предыдущим периодом ($p < 0,001$), а его снижение было отмечено уже на следующие сутки ($p < 0,001$) (рис. 3.1г, табл. 3.1).

Увеличение общей мощности в первой половине периода наблюдения после проведения септопластики свидетельствует о напряжении стрессовых систем организма, а ее последующее снижение – либо о запуске компенсаторных механизмов, либо о стадии истощения адаптационного синдрома.

Вагосимпатический индекс, согласно критерию Манн-Уитни, в первой группе был достоверно понижен на всем периоде наблюдения, по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (рис. 3.1д, табл. 3.1).

3.2. Изменения ВСП при моделировании сенсорной депривации обонятельного анализатора при помощи бульбэктомии.

Низкочастотный компонент во 3-й группе, согласно критерию Вилкоксона, был значимо выше дооперационных показателей в течение первых всего периода наблюдения, начиная с 15-го дня после бульбэктомии ($p < 0,001$). Достоверных различий между сроками наблюдения выявлено не было (рис. 3.2а, табл. 3.1).

Стойкое повышение LF (мс^2) характеризует напряжение всех функциональных систем организма на фоне хронической депривации обонятельного анализатора, т.е. разрушения его центрального отдела, а именно снижение регуляторной активности симпатической нервной системы.

Высокочастотный компонент, согласно критерию Вилкоксона, был достоверно выше нормальных значений на 17-19-й дни ($p < 0,001$) и 15-й, 16-й и 20-й дни ($p < 0,01$) после хирургического вмешательства (рис. 3.2б, табл. 3.1).

Увеличение этого компонента ВСР характеризует увеличение роли парасимпатической нервной системы в регуляции сердечного деятельности на фоне снижения симпатикотонии.

Очень низкочастотный компонент. Критерий Вилкоксона показал, что, по сравнению с контрольными данными, во 2 группе VLF был достоверно выше на всем отрезке наблюдения ($p < 0,001$) (рис. 3.2в, табл. 3.1).

Увеличение VLF также характеризует ваготонию на всем протяжении после бульбэктомии.

Общая мощность, согласно критерию Вилкоксона, была достоверно выше на всем отрезке наблюдения, по сравнению с дооперационными данными ($p < 0,001$). Данный показатель не изменялся при сравнении значений между сроками наблюдения (рис. 3.2г, табл. 3.1).

Повышение общей мощности говорит о высоком напряжении регуляторных систем организма в условиях полного отсутствия функции обонятельного анализатора, то есть о высокой стрессогенности этой манипуляции.

Вагосимпатический индекс во 3-й группе, по критерию Вилкоксона, был значимо выше нормы на 19-й ($p < 0,001$) день после операции. Критерий Манн-Уитни показал, что значимое повышение LF/HF произошло на 19-й день, по сравнению с 18-м днем ($p < 0,001$), и продолжил снижаться к 20-му дню ($p < 0,001$) (рис. 3.2д, табл. 3.1).

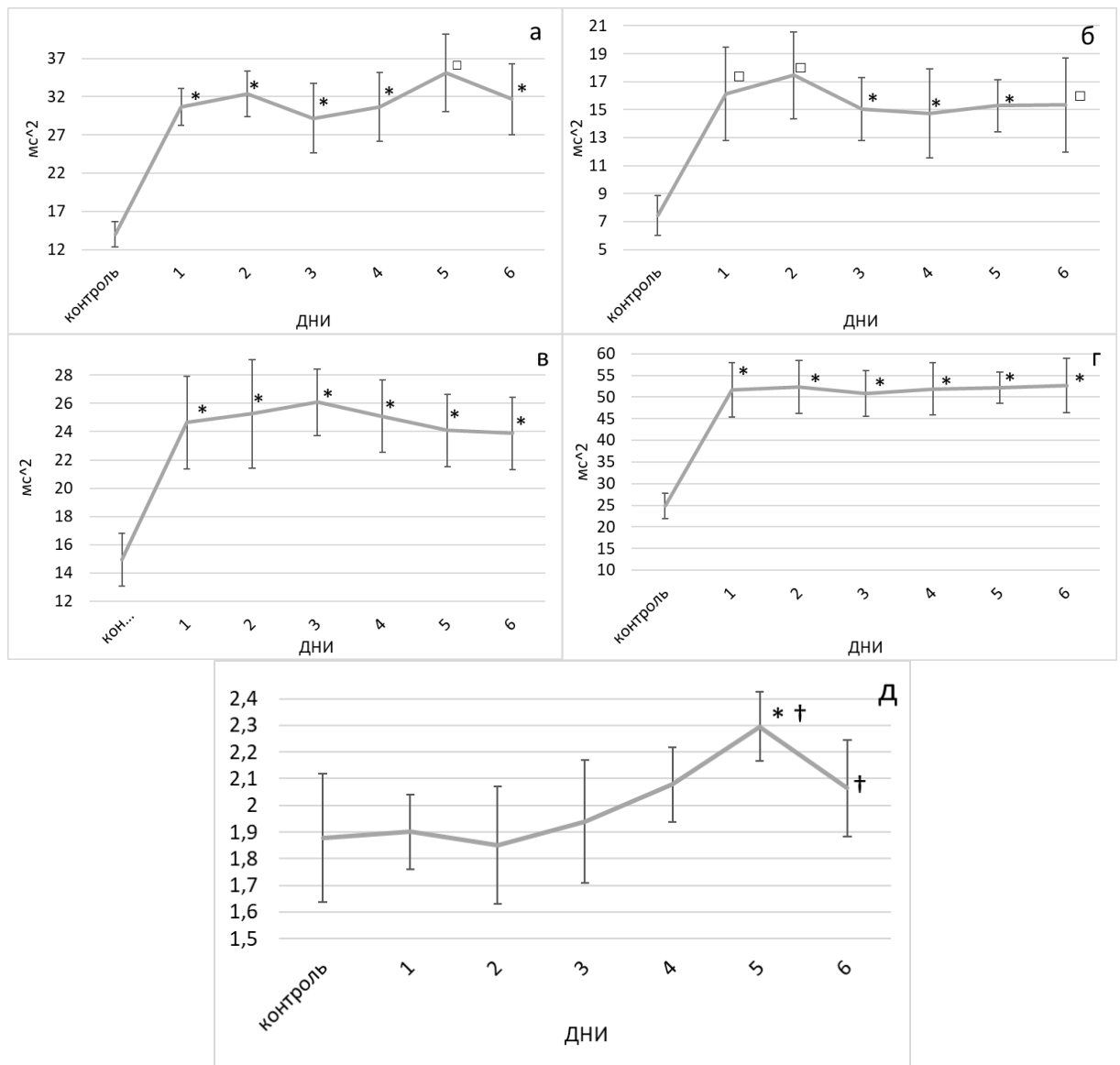


Рисунок 3.2. Изменения параметров частотной области ВСП после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора – группа бульбэктомии (3 группа): а – низкочастотный компонент (LF); б – высокочастотный компонент (HF); в – очень низкочастотный компонент (VLF); г – общая мощность (Total power); д – вагосимпатический индекс (LF/HF). *Примечание:* * – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,001$; □ – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,01$; † – достоверные различия между сроками при $p < 0,01$.

3.3. Изменения ВСП при воздействии мочи хищника на крыс.

Низкочастотный компонент в 4-й группе, согласно критерию Вилкоксона, был достоверно ниже контрольных значений в первые 48 часов ($p < 0,001$), а выше – с 3-го дня и до конца периода наблюдения за животными после воздействия мочи хищника ($p < 0,001$). Критерий Манн-Уитни показал, что LF ВСП в 4-й группе значимо увеличился на 2-й день ($p < 0,05$), по сравнению со 1-м днем, и продолжил расти на 3-й день ($p < 0,001$), но с 4-го дня после воздействия мочи хищника он далее не изменялся (рис. 3.3а, табл. 3.1).

Снижение низкочастотного компонента в первые два дня характеризует ответную реакцию организма, проявляющуюся в виде симпатикотонии, в ответ на единичное воздействия стрессорного фактора. А в условиях его отсутствия показатели LF возвращаются к нормальным (контрольным) значениям.

Высокочастотный компонент, по сравнению с контрольными данными, согласно критерию Вилкоксона, был достоверно выше нормы на 1-й ($p < 0,001$) и 2-й ($p < 0,01$) дни после воздействия мочи. Согласно критерию Манн-Уитни, по сравнению с 1-м днем, HF начал значимо снижаться в период со 2-го по 3-й дни ($p < 0,001$) (рис. 3.3б, табл. 3.1).

Повышение высокочастотного компонента свидетельствует о снижении парасимпатикотонии в первые дни после воздействия мочи хищника.

Очень низкочастотный компонент, согласно критерию Вилкоксона, был значимо ниже нормальных значений в первый день, а выше – на 3-й ($p < 0,01$) и 4-й день ($p < 0,001$). После воздействия мочи хищника VLF у крыс, согласно критерию Манн-Уитни, возрастал со 2-го по 4-й дни ($p < 0,001$), а далее было отмечено его поэтапное снижение ($p < 0,001$) (рис. 3.3в, табл. 3.1).

Общая мощность в 3 группе, согласно критерию Вилкоксона, была значимо выше через 1 день ($p < 0,001$) и через 2 дня ($p < 0,01$) после воздействия

мочи хищника, по сравнению с данными контроля, а в остальные дни не отличалась. Согласно критерию Манн-Уитни, общая мощность в 4-й группе достоверно снижалась с 1-го дня по 3-й дни ($p < 0,001-0,05$) (рис. 3.3г, табл. 3.1).

Рост общей мощности в первые два дня после воздействия фактора хищника на крыс характеризует повышение стресс-регулирующих систем организма.

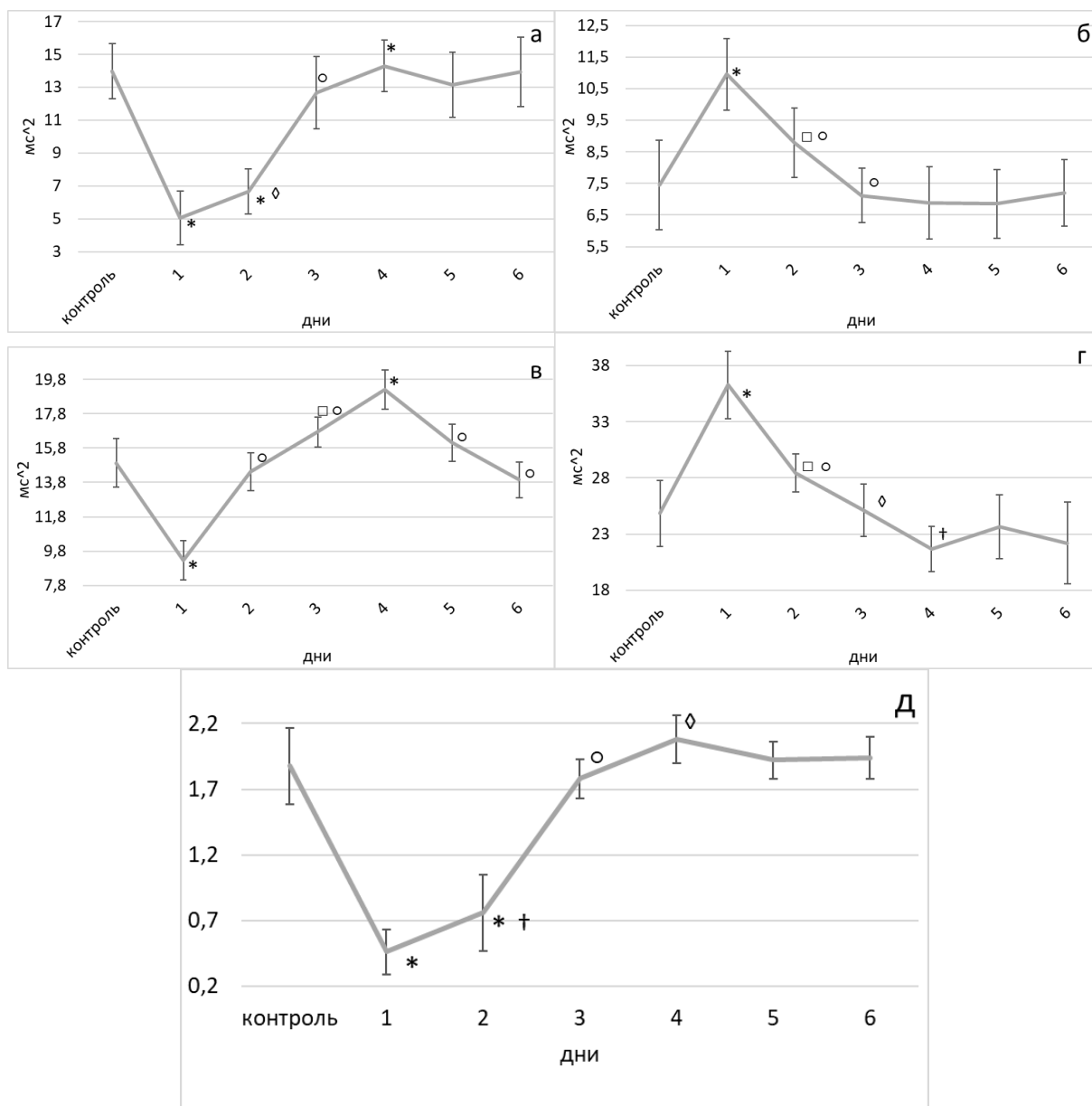


Рисунок 3.3. Изменения параметров частотной области ВСР после однократного воздействия на крыс мочи хищника (кота) (4 группа): а – низкочастотный компонент (LF); б – высокочастотный компонент (HF); в –

очень низкочастотный компонент (VLF); Γ – общая мощность (Total power); Δ – вагосимпатический индекс (LF/HF). *Примечание:* * – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,001$; \square – достоверные различия между данными контроля и экспериментальной группой при $p < 0,01$; \circ – достоверные различия между сроками при $p < 0,001$; \dagger – достоверные различия между сроками при $p < 0,01$; \diamond – достоверные различия между сроками при $p < 0,05$.

Вагосимпатический индекс, согласно критерию Вилкоксона, был ниже контрольных значений на 1-2-й дни ($p < 0,001$). Критерий Манн-Уитни показал, что рост общей мощности ВСР пришелся на 3-й ($p < 0,001$) и 4-й ($p < 0,05$) дни и не отличался от нормальных значений (рис. 3.3д, табл. 3.1).

3.6. Межгрупповое сравнение ВСР при различных видах воздействий на обонятельный анализатор крыс.

Низкочастотный компонент. Группа бульбэктомии имела достоверно более высокие показатели LF на всем протяжении периода наблюдения, по сравнению с группой септопластики и группой хищника ($p < 0,001$). При этом 2-ая и 4-ая группы имели некоторые различия между собой. Так, критерий Манн-Уитни показал, что на 1-й и 2-й дни после воздействий на перегородку носа, низкочастотный компонент во 2-й группе был достоверно выше, по сравнению с 4-й группой ($p < 0,05$). Учитывая принципиально разный способ воздействия на обонятельный анализатор (во второй группе механическое повреждение и последующее воспаление, в четвертой группе – химическое воздействие компонентов мочи хищника), при таком низком критерии значимости можно принять во внимание данные различия.

На 3-й день разницы между 2-й и 4-й группами выявлено не было. А с 4-го дня, напротив, LF был значимо выше в 4-й группе, по сравнению с 3-й группой ($p < 0,001$) (рис. 3.6).

Таким образом, высокие значения LF в группе бульбэктомии свидетельствуют о снижении активности СНС в регуляции сердечной деятельности на фоне сенсорной депривации центрального отдела обонятельного анализатора. При сравнении группы после моделирования септопластики и воздействия мочи хищника, очевидно, что хирургический фактор стресса продолжает свое воздействие после 3-4-го дней, в то время как в группе мочи хищника действие этого фактора ослабевает уже на 3-й день.

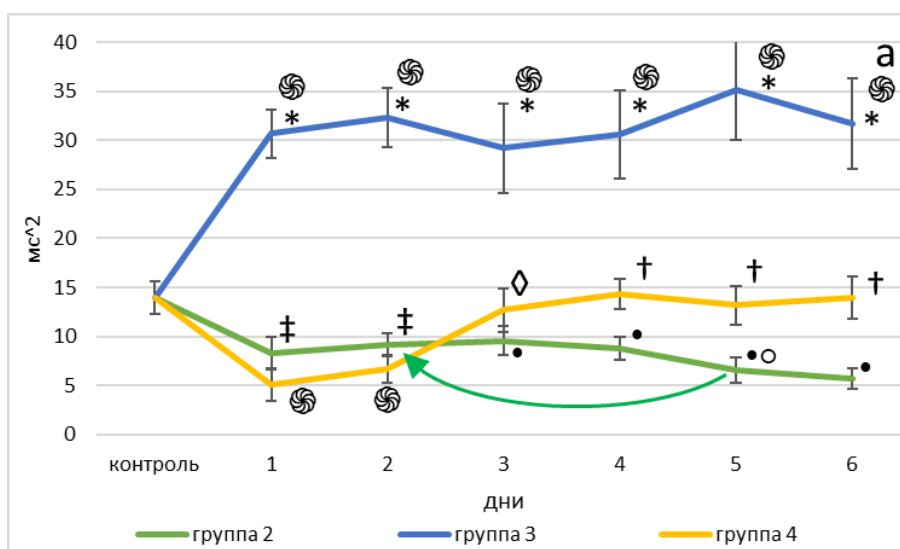


Рисунок 3.6. Изменения параметров частотной области ВСР после моделирования хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области: низкочастотный компонент (LF); б – высокочастотный компонент (HF); в – очень низкочастотный компонент (VLF); г – общая мощность (Total power); д – вагосимпатический индекс (LF/HF). *Примечание:* ⊗ – достоверные различия между экспериментальными группами и контрольной группой при $p < 0,001$; • – достоверные различия между экспериментальными группами и контрольной группой $p < 0,01$; * – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия

между экспериментальными группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,05$; ◊ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп; $p < 0,001$ ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп $p < 0,01$.

Высокочастотный компонент. HF ВСР 3-й группы был значимо выше на всем периоде сравнения, при сопоставлении с HF 4-й группы. По сравнению со 2-й группой, HF 3-й группы был также значимо выше 1-й 2-й, 5-й, 6-й дни ($p < 0,001$), 3-й день ($p < 0,05$), 4-й день ($p < 0,01$) (рис 3.7).

При сопоставлении высокочастотного компонента variability сердечного ритма 2-й и 4-й групп оказалось, что через 24 часа после воздействий на обонятельный анализатор HF 2-й группы был значимо ниже, по сравнению с 4-й группой ($p < 0,05$). Эту разницу можно не принимать во внимание, учитывая то факт, что на 2-й день между этими группами различий выявлено не было. С 3-го по 4-й дни РА 2-й группы был значимо выше, чем 4-й группы ($p < 0,001$). С 5-го по 6-й дни значимых различий выявлено не было.

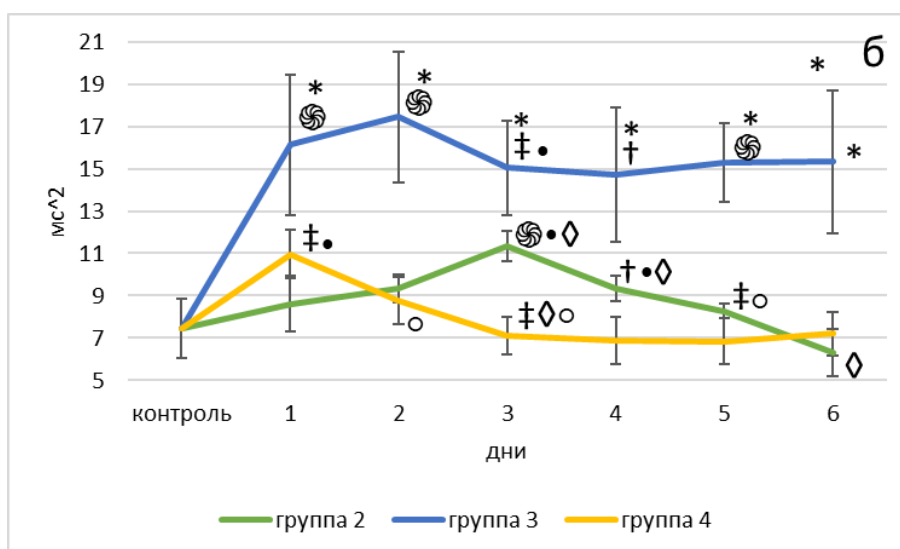


Рисунок 3.7. Изменения параметров частотной области ВСР после моделирования хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области: высокочастотный компонент (HF). *Примечание:* ☼ – достоверные различия

между экспериментальными группами и контрольной группой при $p < 0,001$; • – достоверные различия между экспериментальными группами и контрольной группой $p < 0,01$; * – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,05$; ◊ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп; $p < 0,001$ ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп $p < 0,01$.

Критерий Манн-Уитни показал, что *очень низкочастотный компонент* 3-й группы был достоверно выше, чем во 2-й и 4-й группах, на 1-3-й, 5-6-й дни ($p < 0,001$) и 4-й день ($p < 0,01$). На 1-й ($p < 0,001$), 2-й ($p < 0,05$) и 3-й дни ($p < 0,01$) после воздействий в 4-й группе VLF был значимо ниже, по сравнению со 2-й группой. На 4-й день этот показатель был достоверно ниже во 2-й группе, по сравнению с 4-й группой. На 5-й и 6-й дни указанные группы между собой достоверно не различались (рис 3.8).

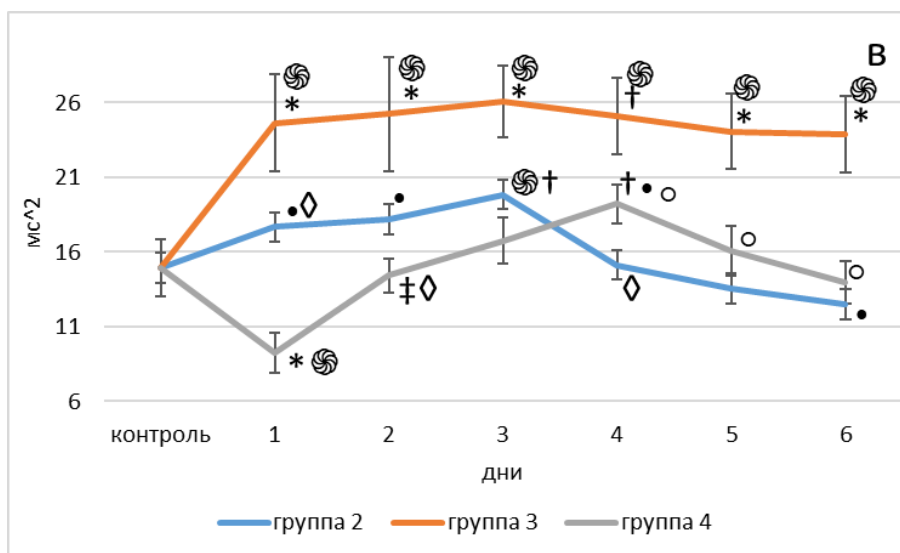


Рисунок 3.8. Изменения параметров частотной области ВСП после моделирования хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области: очень низкочастотный компонент (VLF). *Примечание:* ☼ – достоверные различия между экспериментальными группами и контрольной группой при

$p < 0,001$; • – достоверные различия между экспериментальными группами и контрольной группой $p < 0,01$; * – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,05$; ◊ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп; $p < 0,001$ ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп $p < 0,01$.

Самая высокая *общая мощность*, согласно критерию Манн-Уитни, была в 3-й группе, по сравнению с остальными ($p < 0,001$). Показатели Total power, по сравнению со 2-й группой, в 4-й группе был значимо выше на 1-й ($p < 0,001$), 5-й ($p < 0,01$) и 6-й дни ($p < 0,06$), а ниже – на 3-й день ($p < 0,05$) (рис 3.9).

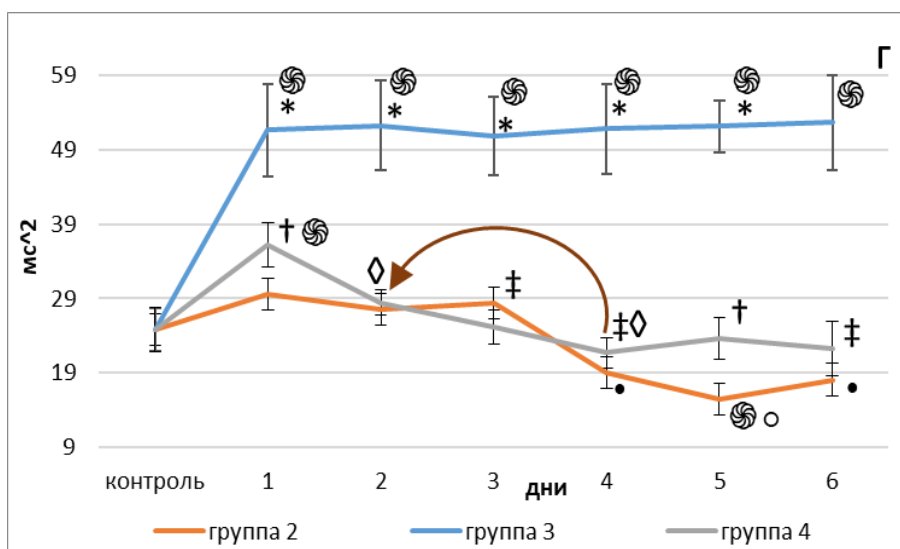


Рисунок 3.9. Изменения параметров частотной области ВСР после моделирования хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области: общая мощность (Total power). *Примечание:* ☼ – достоверные различия между экспериментальными группами и контрольной группой при $p < 0,001$; • – достоверные различия между экспериментальными группами и контрольной группой $p < 0,01$; * – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия

между экспериментальными группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,05$; ◊ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп; $p < 0,001$ ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп $p < 0,01$.

Вагосимпатический индекс. Согласно критерию Манн-Уитни, через день после операций самый высокий LF/HF наблюдался у животных 3-й группы, по сравнению с остальными ($p < 0,001$), а самый низкий – у крыс 4-й группы, по сравнению со 2-й ($p < 0,01$). Через 48 часов после моделирования воздействий на обонятельный анализатор в группе 3 наблюдалась похожая картина ($p < 0,001$), однако наименьшие показатели вагосимпатического индекса на этом отрезке его оценки были отмечены в группах 2 и 4, которые между собой не различались. В третий период наблюдения самые высокие значения были выявлены уже в 3-й и 4-й группах, по сравнению со 2-й ($p < 0,001$). На 4-й 5-й и 6-й временных точках оценки вагосимпатического индекса ситуация была та же. Что и в предыдущий период. Но на 5-й день наблюдения LF/HF 4-й группы был значимо ниже чем в 3-й группе и выше, чем во 2-й ($p < 0,001$) (рис 3.10).

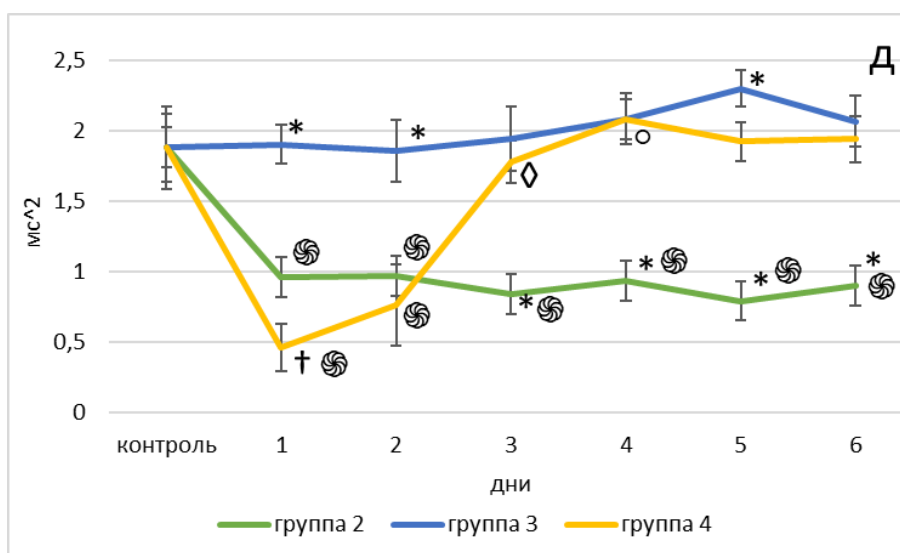


Рисунок 3.10. Изменения параметров частотной области ВСП после моделирования хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области: вагосимпатический индекс (LF/HF). *Примечание:* ☼ – достоверные различия

между экспериментальными группами и контрольной группой при $p < 0,001$; • – достоверные различия между экспериментальными группами и контрольной группой $p < 0,01$; * – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между экспериментальными группами при $p < 0,05$; ◇ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп; $p < 0,001$ ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп $p < 0,01$.

3.7. Изменения концентрации кортикостерона в плазме крови у крыс при различных методах моделирования депривации обонятельного анализатора у крыс.

Согласно критерию Манн-Уитни, по сравнению с 1-й контрольной группой, во 2-й группе концентрация кортикостерона в плазме крови у крыс была достоверно выше на всем постоперационном периоде ($p < 0,001$). Её максимум пришелся в момент операции, а в последующие дни концентрация кортикостерона начала достоверно падать ($p < 0,001$). При этом с 3-го по пятый день изменений не происходило (рис. 3.11). Это согласуется с данными, полученными в других аналогичных исследованиях (Kastyro I.V. et al, 2021; Кастыро И.В., 2022). На 6-й день наблюдения количество кортикостерона достоверно снизилось, по сравнению с 5-м днем ($p < 0,001$).

В группе бульбэктомии (3-я группа) после окончания условного операционного периода, начиная с 15-го дня наблюдения, концентрация кортикостерона в плазме крови у крыс была достоверно снижена на всем периоде наблюдения ($p < 0,001$) и не отличалась при сравнении двух соседних точек её оценки (рис. 3.11).

В 4-й группе, крысы которой испытывали воздействие мочи хищника, в день воздействия и в течение суток после него концентрация кортикостерона в крови у крыс была значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Уже на 2-й день после воздействия значения этого показателя

достоверно снизились, по сравнению с 1-м днем ($p < 0,001$), и не отличались от таковых в контрольной группе (рис. 3.11).

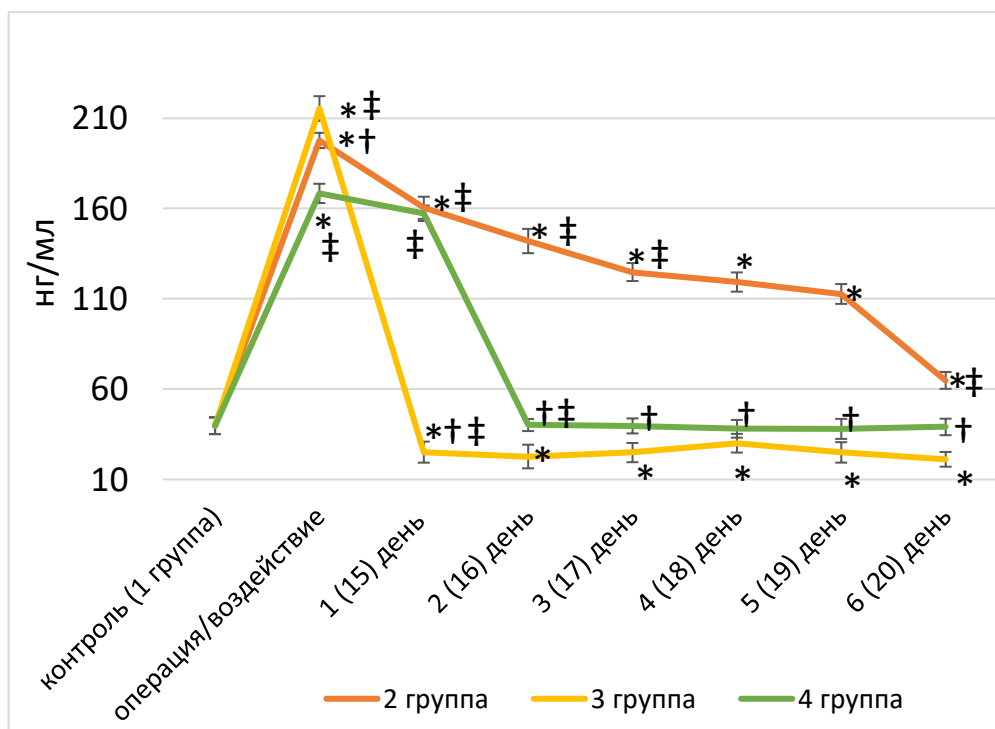


Рисунок 3.11. Изменения концентрации кортикостерона в плазме крови у крыс при различных методах моделирования депривации обонятельного анализатора у крыс. *Примечание:* * — достоверное различие между группой контроля и экспериментальными группами ($p < 0,001$); † — достоверное различие между экспериментальными группами в период наблюдения ($p < 0,001$); ‡ — достоверное различие между сроками оценки внутри групп ($p < 0,001$). В скобках указаны постоперационные сроки для 3-й группы (бульбэктомии).

Таблица 3.1. Изменения параметров частотной области ВСР после моделирования нарушения функции обонятельного анализатора у крыс (СрЗнач±ОшСредн).

Параметр ВСР	Группы	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день
Низкочастотный компонент (LF) (мс ²)	1 группа	13,99±1,68					
	2 группа	8,31 ±1,33	9,08 ±1,17	9,55± 1,44	8,75± 1,18	6,55± 1,33	5,67± 1,03
	3 группа	30,65 ±2,45	32,33 ±2,99	29,18± 4,55	30,64± 4,5	35,1 ±5,03	31,67± 4,62
	4 группа	5,06 ±1,64	6,67 ±1,38	12,67± 2,21	14,31 ±1,56	13,16 ±1,99	13,95 ±2,12
Высокочастотный компонент (HF) (мс ²)	1 группа	7,45±1,41					
	2 группа	8,62 ±1,65	9,35± 0,66	11,34± 0,74	9,35± 0,61	8,27± 0,33	6,29± 1,12
	3 группа	16,12 ±3,33	17,46 ±3,09	15,05± 2,24	14,74± 3,17	15,29± 1,85	15,34 ±3,37
	4 группа	10,95 ±1,14	8,78± 1,1	7,12± 0,87	6,88± 1,14	6,85 ±1,08	7,2 ±1,05
Очень низкочастотный компонент (VLF) (мс ²)	1 группа	14,94±1,88					
	2 группа	17,67 ±1,54	18,2 ±1,25	19,85± 2,04	15,13± 1,24	13,57± 1,87	12,52 ±1,62
	3 группа	24,64 ±3,26	25,25 ±3,82	26,07 ±2,37	25,08 ±2,55	24,08± 2,54	23,88± 2,57
	4 группа	9,26 ±1,33	14,42 ±1,14	16,74 ±1,55	19,21± 1,33	16,11 ±1,67	13,95± 1,41
Общая мощность (Total power) (мс ²)	1 группа	24,84±2,94					
	2 группа	29,53 ±2,05	27,48± 2,66	28,45± 3,02	19,07± 2,99	15,44 ±1,85	18,07 ±3,54
	3 группа	51,65± 6,24	52,31± 6,11	50,84 ±5,24	51,87 ±6,07	52,15± 3,53	52,67± 6,33

	4 группа	36,29 ±2,99	28,45± 1,68	25,14 ±2,33	21,67± 2,02	23,64 ±2,84	22,2± 3,65
Вагосимпатический индекс (LF/HF)	1 группа	1,88±0,19					
	2 группа	0,96± 0,55	0,97 ±0,49	0,84± 0,29	0,93 ±0,26	0,79 ±0,35	0,9 ±0,34
	3 группа	1,9 ±0,14	1,85 ±0,22	1,93 ±0,23	2,07 ±0,14	2,29 ±0,13	2,06± 0,18
	4 группа	0,46 ±0,17	0,75 ±0,29	1,77 ±0,15	2,07 ±0,18	1,92± 0,14	1,93± 0,16

Таблица 3.1

Таблица 3.2. Параметры концентрации кортикостерона в плазме крови у крыс при различных методах моделирования депривации обонятельного анализатора у крыс (нг/мл).

контроль (1 группа)		операция/воздействие	1 (15) день	2 (16) день	3 (17) день	4 (18) день	5 (19) день	6 (20) день
39,77±4,63	2 группа	197,75±4,23	160,47±6,13	142,05±6,73	124,88±4,98	119,35±5,33	112,74±5,49	64,87±4,67
	3 группа	215,44±6,85	25,13±5,84	22,71±6,55	24,89±5,33	30,08±5,18	24,99±5,67	21,15±4,08
	4 группа	168,44±5,33	157,44±4,28	40,13±3,33	39,66±4,16	38,07±4,91	38,02±5,54	39,09±4,57

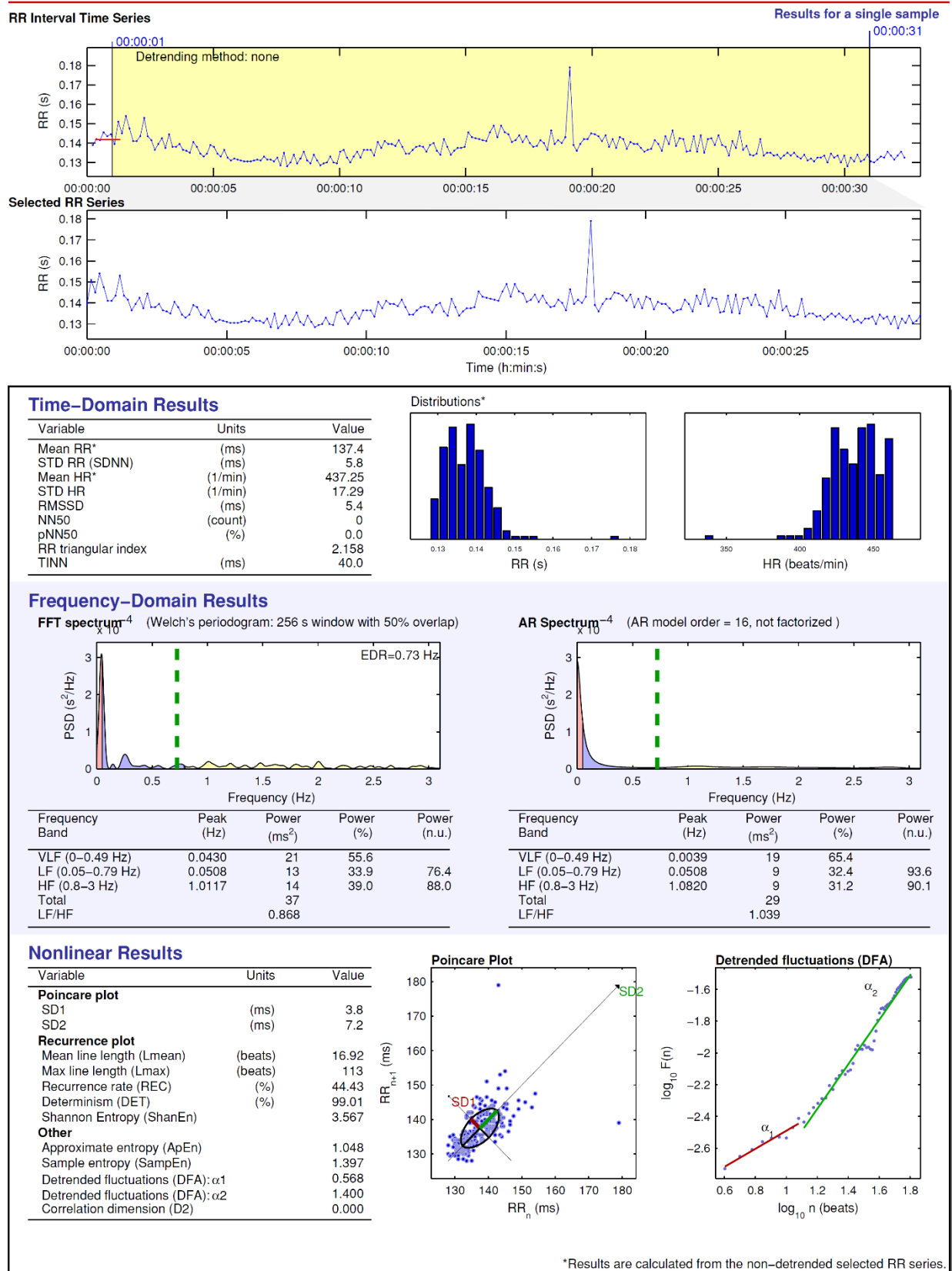


Рисунок 3.12. Анализ в программе Kubios ВРС крысы на 4-й день после моделирования септопластики.

В результате анализа параметров частотной области variability сердечного ритма после моделирования различных моделей сенсорной депривации обонятельного анализатора было определено, что снижение показателей низкочастотного компонента ВСР может свидетельствовать о симпатикотонии на всем протяжении послеоперационного периода в группе после моделирования септопластики, стойкое повышение LF (мс^2) характеризует напряжение всех функциональных систем организма на фоне бульбэктомии, а именно снижение регуляторной активности симпатической нервной системы. Снижение низкочастотного компонента в первые два после воздействия мочи хищника характеризует ответную реакцию организма, проявляющуюся в виде симпатикотонии, в ответ на единичное воздействия стрессорного фактора. А в условиях его отсутствия показатели LF возвращаются к нормальным (контрольным) значениям.

Увеличение высокочастотного компонента со 2-го по 4-й дни после проведения моделирования септопластики свидетельствует о ваготонии. Увеличение HF ВСР характеризует увеличение роли парасимпатической нервной системы в регуляции сердечной деятельности на фоне снижения симпатикотонии после бульбэктомии.

Повышение значений очень низкочастотного компонента также свидетельствует о усилении влияния тонуса вагуса на сердечную деятельность в период со 2-го по 4-й послеоперационных дней после моделирования септопластики. Увеличение VLF также характеризует ваготонию на всем протяжении после бульбэктомии. Повышение высокочастотного компонента свидетельствует о снижении парасимпатикотонии в первые дни после воздействия мочи хищника.

Увеличение общей мощности в первой половине периода наблюдения после проведения септопластики свидетельствует о напряжении стрессовых систем организма, а ее последующее снижение – либо о запуске

компенсаторных механизмов, либо о стадии истощения адаптационного синдрома. Повышение общей мощности говорит о высоком напряжении регуляторных систем организма в условиях полного отсутствия функции обонятельного анализатора, то есть о высокой стрессогенности этой манипуляции. Рост общей мощности в первые два дня после воздействия фактора хищника на крыс характеризует повышение стресс-регулирующих систем организма.

Таким образом, высокие значения LF в группе бульбэктомии свидетельствуют о снижении активности СНС в регуляции сердечной деятельности на фоне сенсорной депривации центрального отдела обонятельного анализатора. При сравнении группы после моделирования септопластики и воздействия мочи хищника, очевидно, что хирургический фактор стресса продолжает свое воздействие после 3-4-го дней, в то время как в группе мочи хищника действие этого фактора ослабевает уже на 3-й день.

Глава 4. Изменения поведенческих реакций в открытом поле при моделировании нарушений функции обонятельного анализатора у крыс.

4.1. Центральные сектора.

Согласно критерию Манн-Уитни, на первой минуте тестирования крысы 2-й и 4-й групп посещали достоверно чаще центральные сектора, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). В группе бульбэктомии крысы посещали ЦС значимо реже, по сравнению с остальными группами ($p < 0,001$). На 2-й минуте группы контроля и бульбэктомии между собой не различались, как и 2-я и 4-я группы. Но крысы 2-й и 4-й групп значимо чаще посещали ЦС, чем крысы 1-й и 3-й групп ($p < 0,001$). На 3-й и 4-й минутах между группами достоверных различий выявлено не было. На 5-й минуте в группе контроля этот показатель был достоверно выше, чем в экспериментальных группах ($p < 0,001$) (рис. 4.1, табл. 4.1).

Динамика посещения центральных секторов животными была следующей. В контрольной группе этот показатель на 2-4 минутах был значимо ниже, чем на 1-й и 5-й минутах тестирования ($p < 0,001$). Во 2-й группе на 2-й минуте посещение ЦС было достоверно ниже, чем на 1-й минуте ($p < 0,001$), и выше, чем на 3-й минуте ($p < 0,001$). В последующее время тестирования изменений не происходило. В 3-й группе этот параметр значимо снизился, по сравнению с 1-й минутой, на всем оставшемся временном отрезке тестирования ($p < 0,001$). В 4-й группе на 2-й минуте посещение ЦС было достоверно ниже, чем на 1-й минуте ($p < 0,05$), и выше, чем на 3-й минуте ($p < 0,001$) (рис. 4.1, табл. 4.1).

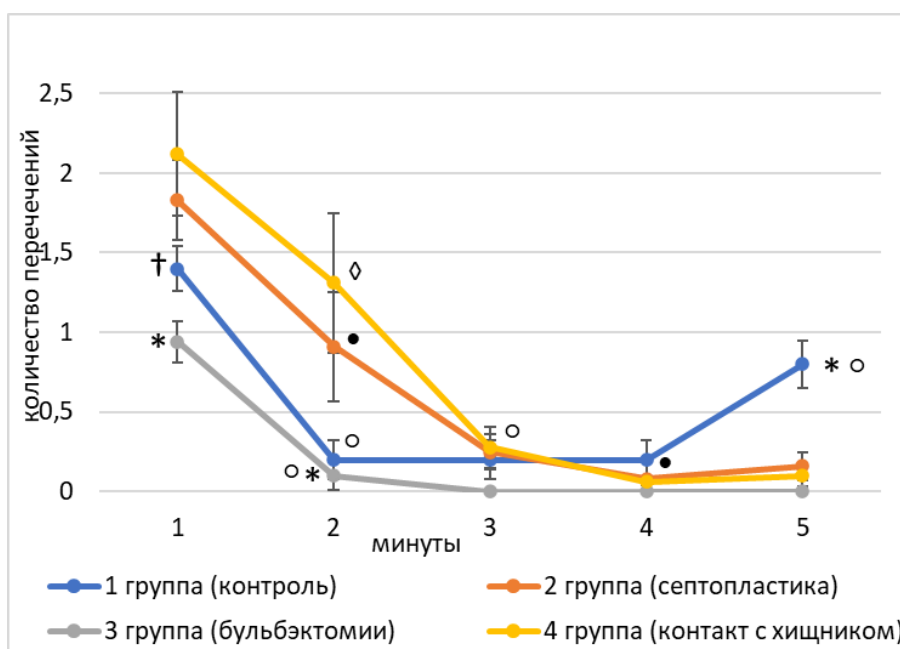


Рисунок 4.1. Изменения показателей посещения центральных секторов в открытом поле после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс. *Примечание:* * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$; ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$; • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$; ◇ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$;

Таблица 4.1. Показатели пересечения центральных секторов после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс.

	Минута тестирования				
	1	2	3	4	5
1 группа (контроль)	1,4±0,14	0,2±0,12	0,2±0,12	0,2±0,12	0,8±0,15
2 группа (септопластика)	1,83±0,25	0,91±0,34	0,25±0,11	0,08±0,01	0,16±0,09
3 группа	0,94±0,13	0,1±0,09	0	0	0

(бульбэктомии)					
4 группа (контакт с хищником)	2,12±0,39	1,31±0,44	0,28±0,13	0,06±0,02	0,1±0,07

табл 4.1.

4.2. Медиальные сектора.

На первой минуте тестирования в ОП во всех экспериментальных группах количество пересечений медиальных секторов было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). У животных 3-й группы этот показатель был значимо выше, чем у животных 2-й и 4-й групп ($p < 0,05$), которые между собой не различались. На 2-й и 3-й минутах тестирования группы между собой не различались. На 4-й минуте крысы 1-й и 3-й групп пересекали медиальные сектора достоверно чаще, чем животные 2-й и 4-й групп ($p < 0,05$). На последней, 5-й минуте, группа контроля имела значимо выше количество пересечений, чем в экспериментальных группах ($p < 0,001$). Животные 2-й и 4-й групп реже пересекали медиальные сектора, по сравнению с 3-й группой ($p < 0,01$).

Группа контроля и группа бульбэктомии имели схожую динамику изменения количества пересечений медиальных секторов. Так, на второй минуте, по сравнению с первой минутой тестирования, значения этого параметра значимо снизились, как в 1-й ($p < 0,001$), так и во 2-й группах ($p < 0,01$). Далее на 3-й и 4-й минутах динамики не наблюдалось, но на 5-й минуте у крыс группы бульбэктомии эта величина значимо снизилась, по сравнению с предыдущим периодом ($p < 0,05$). Группы септопластики и контакта с хищником также имели схожую динамику этого показателя. На 2-й минуте тестирования было отмечено снижение количества пересечений медиальных секторов во 2-й ($p < 0,01$) и 4-й группах ($p < 0,05$). на 3-й минуте достоверных отличий, по сравнению со 2-й минутой, выявлено не было. Но на 4-й и 5-й минутах произошло достоверное его снижение в обеих группах (рис. 4.2, табл. 4.2).

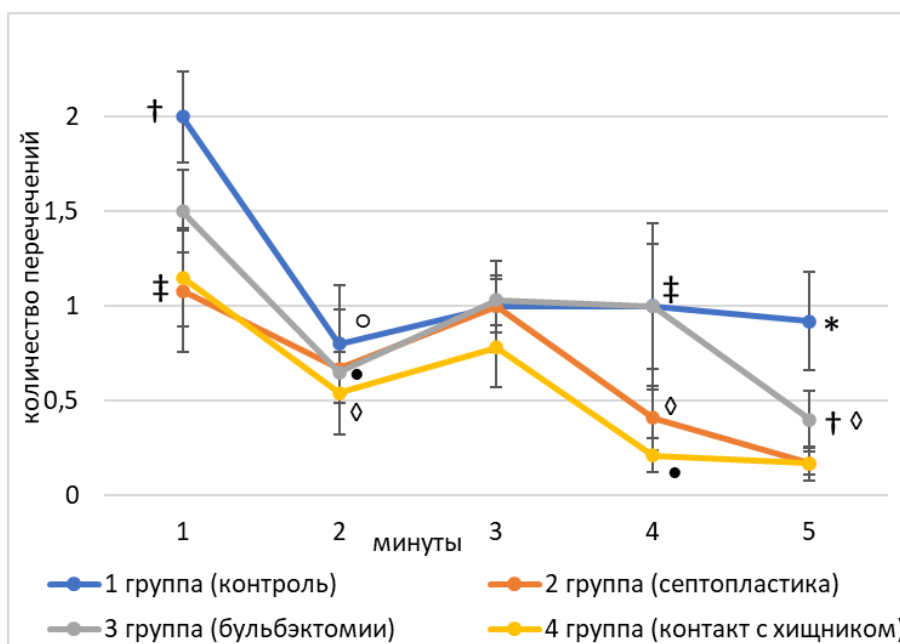


Рисунок 4.2. Изменения показателей посещения медиальных секторов в открытом поле после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс. *Примечание:* * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$; ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$; • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$; ◇ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$;

Таблица 4.2. Показатели пересечения медиальных секторов после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс.

	Минута тестирования				
	1	2	3	4	5
1 группа (контроль)	2±0,24	0,8±0,31	1±0,14	1±0,44	0,92±0,26
2 группа (септопластика)	1,08±0,32	0,67±0,12	1±0,24	0,41±0,17	0,17±0,09

3 группа (бульбэктомии)	1,5±0,22	0,65±0,33	1,03±0,13	1±0,33	0,4±0,15
4 группа (контакт с хищником)	1,15±0,26	0,54±0,22	0,78±0,21	0,21±0,09	0,17±0,06

табл 4.2.

4.3. Периферические сектора.

В условиях открытого поля животные пересекали периферические сектора чаще, чем центральные и медиальные. Количество пересечений периферических секторов в группе контроля было достоверно чаще на 1-3-й минутах ($p < 0,001$), по сравнению с группами моделирования обонятельной депривации. А на 5-й минуте различий выявлено не было. На 1-й минуте это показатель у крыс после проведения бульбэктомии был достоверно ниже, чем у остальных экспериментальных животных ($p < 0,01$). На 2-й минуте тестирования крысы 4-й группы пересекали периферические сектора достоверно чаще, чем крысы из групп 2 и 3 ($p < 0,05$), которые между собой не имели различий. На 4-й и 5-й минутах экспериментальные группы не имели статистически значимых отличий между собой.

В контрольной группе в течение всего времени тестирования происходило снижение количества пересечений центральных секторов. Статистически это было выявлено на 4-1 минуте, по сравнению со 2-й минутой ($p < 0,001$). Во 2-й группе на 2-й минуте, по сравнению с 1-й минутой, этот показатель значимо снизился ($p < 0,01$) и оставался таковым до окончания тестирования животных. В 3-й группе значимой динамики выявлено не было по количеству пересечений периферических секторов. Во 4-й группе на 3-й минуте данный показатель, по сравнению с 2-й минутой, уменьшился ($p < 0,01$). (рис. 4.3, табл. 4.3).

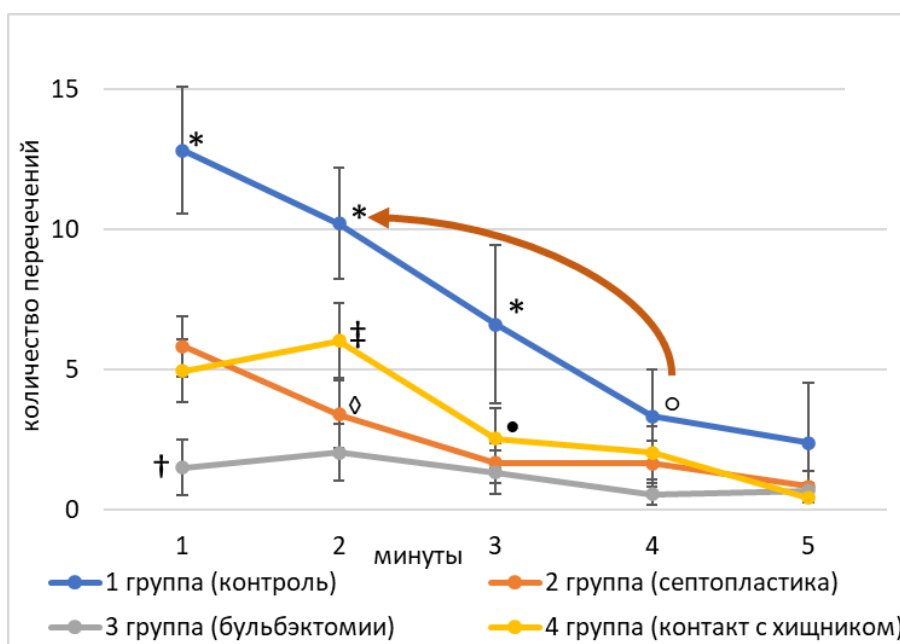


Рисунок 4.3. Изменения показателей посещения периферических секторов в открытом поле после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс. *Примечание:* * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$; ◦ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$; • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$; ◊ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$;

Таблица 4.3. Показатели пересечения периферических секторов после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс.

	Минута тестирования				
	1	2	3	4	5
1 группа (контроль)	12,8±2,26	10,2±1,98	6,6±2,82	3,33±1,67	2,4±2,15
2 группа (септопластика)	5,83±1,08	3,41±1,19	1,67±0,71	1,66±0,82	0,83±0,55
3 группа	1,5±0,99	2,05±1	1,34±0,78	0,56±0,39	0,7±0,24

(бульбэктомии)					
4 группа (контакт с хищником)	4,96±1,12	6,03±1,33	2,55±1,09	2,04±0,95	0,44±0,16

табл 4.3.

4.4. Центральные норки.

Животные всех групп исследовали центральные норки крайне неинтенсивно. Группа контроля чаще исследовала центральные норки, по сравнению со 2-й группой, на 4-й минуте ($p < 0,05$). Динамику этого показателя имела лишь группа животных, которым проводилось моделирование септопластики. Так, на 2-й минуте животные 2-й группы чаще исследовали ЦН, по сравнению с 1-й минутой ($p < 0,001$), а после 2-й минуты в последующее время – достоверно реже ($p < 0,001$). (рис. 4.4, табл. 4.4).

В связи с низкой активностью животных в отношении обследования центральных норок мы посчитали нужным пренебречь данным показателем для последующей оценки степени нарушения функции обонятельного анализатора.

Таблица 4.4. Показатели исследования центральных норок после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс.

	Минута тестирования				
	1	2	3	4	5
1 группа (контроль)	0	0	0	0	0
2 группа (септопластика)	0,08±0,038	0,33±0,09	0,08±0,019	0,08±0,019	0
3 группа (бульбэктомии)	0	0	0	0	0
4 группа (контакт с хищником)	0	0	0	0	0

табл 4.4.

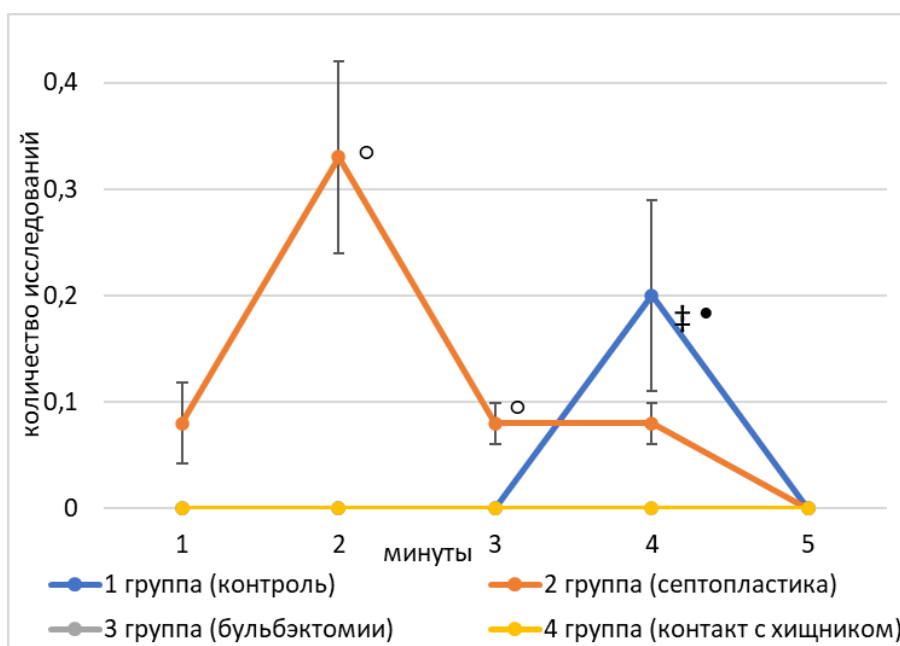


Рисунок 4.4. Изменения показателей центральных норок в открытом поле после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс. *Примечание:* * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$; ◦ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$; • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$; ◊ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$;

4.5. Медиальные норки.

На 1-й минуте тестирования животных в ОП обследование медиальных норок было значимо выше у животных 4-й группы, по сравнению с 3-й. Во второй группе – достоверно ниже, чем в 4-й группе, и выше, чем в 3-й группе ($p < 0,05$). В контрольной группе этот показатель был равен нулю. На 2-й минуте животные групп контроля и контакта с хищником чаще обследовали медиальные норки, по сравнению с 3-й группой ($p < 0,01$). А животные группы бульбэктомии имели этот показатель значимо ниже, чем животные группы септопластики ($p < 0,05$). На 3-й минуте группы 1 и 3

изучали медиальные норки значимо реже, чем группы 2 ($p<0,05$) и 4 ($p<0,01$), и не различались между собой. Животные из групп контакта с хищником обследовали МН значимо чаще, чем животные из группы септопластики ($p<0,05$). На 4-й 5- минутах этот показатель во всех группах был равен нулю.

В группе контроля на 2-й минуте обследование МН было значимо выше, чем на 3-й минуте ($p<0,01$). В группах 2 и 4 динамики значений обследования МН не отмечалось. В группе бульбэктомии на 2-й минуте крысы обследовали медиальные норки чаще, чем на 1-й 3-й минутах ($p<0,05$) (рис. 4.5, табл. 4.5).

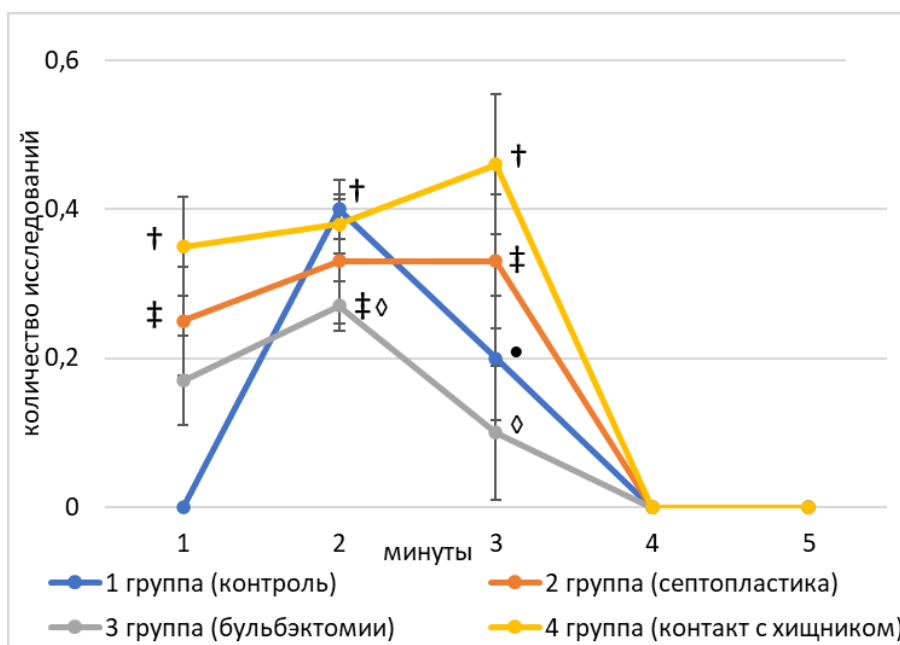


Рисунок 4.5. Изменения показателей медиальных норок в открытом поле после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс. *Примечание:* * – достоверные различия между группами при $p<0,001$; † – достоверные различия между группами при $p<0,01$; ‡ – достоверные различия между группами при $p<0,05$; ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p<0,001$; • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p<0,01$; ◇ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p<0,05$;

Таблица 4.5. Показатели исследования медиальных норок после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс.

	Минута тестирования				
	1	2	3	4	5
1 группа (контроль)	0	0,4±0,04	0,2±0,083	0	0
2 группа (септопластика)	0,25±0,073	0,33±0,084	0,33±0,09	0	0
3 группа (бульбэктомии)	0,17±0,06	0,27±0,033	0,1±0,09	0	0
4 группа (контакт с хищником)	0,35±0,066	0,38±0,039	0,46±0,094	0	0

4.6. Периферические норки.

На 1-й минуте животные группы контроля и 3-й группы обследовали периферические норки значимо реже, чем животные 2-й и 4-й групп ($p < 0,001$). При этом животные 4-й групп изучали ПН чаще, чем животные 2-й группы ($p < 0,01$). Таже тенденция сохранилась и на 2-й минуте ($p < 0,01$) кроме того, что животные 2-й группы уже не имели статистически значимых отличий от групп 1 и 3. На 3-й минуте крысы 4-й группы также чаще изучали периферические норки, чем крысы из 2-й группы ($p < 0,01$).

В контрольной группе этот показатель имел отрицательную динамику с 1-й по 2-ю минуты тестирования в ОП ($p < 0,01$), а далее он был равен нулю. В группе септопластики со 2-й по 4-ю минуту животные изучали ПН значимо реже, чем на 1-й минуте тестирования ($p < 0,001$). В 3-й группе активность крыс по этому показателю была отмечена лишь в 1-ю минуту тестирования, а далее ее отмечено не было. Динамика 4-й группы была схожей со 2-й группой, но имела некоторые отличия. После контакта с хищником крысы на 2-й минуте их тестирования в ОП реже обследовали

периферические норки, по сравнению с 1-й минутой ($p < 0,001$), но чаще, чем на 3-й минуте ($p < 0,05$) (рис. 4.6, табл. 4.6).

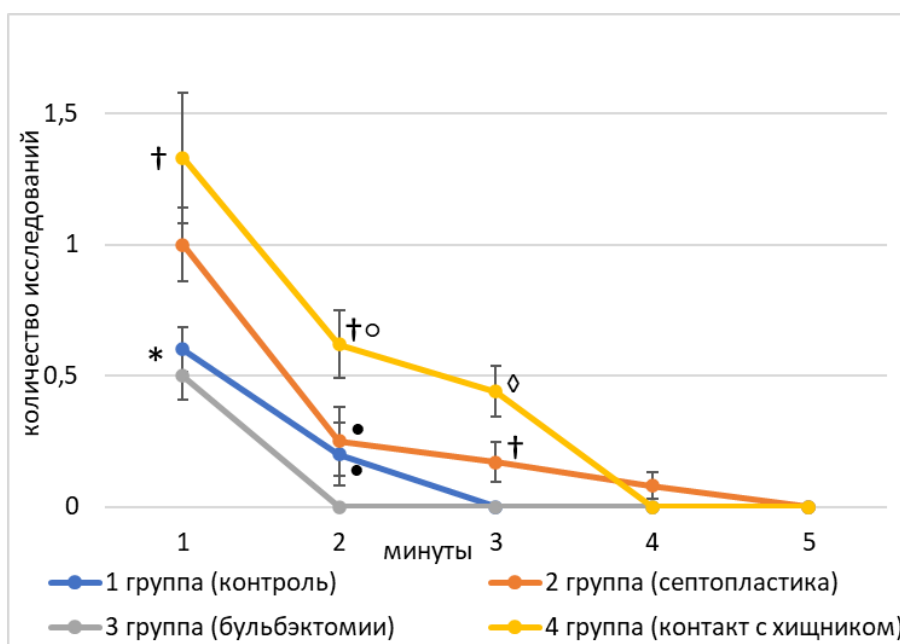


Рисунок 4.6. Изменения показателей периферических норок в открытом поле после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс. *Примечание:* * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$; ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$; • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$; ◇ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$.

Таблица 4.6. Показатели исследования периферических норок после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс.

	Минута тестирования				
	1	2	3	4	5
1 группа (контроль)	0,6±0,086	0,2±0,12	0	0	0

2 группа (септопластика)	1±0,14	0,25±0,13	0,17±0,077	0,08±0,05	0
3 группа (бульбэктомии)	0,5±0,093	0	0	0	0
4 группа (контакт с хищником)	1,33±0,25	0,62±0,13	0,44±0,096	0	0

табл. 4.6

4.7. Время замирания.

На 1-й минуте тестирования животных в ОП время замирания в группах 2 и 4 было статистически большим, чем в группе контроля, и меньшим, чем группе бульбэктомии ($p < 0,001$). На 2-й минуте крысы замирали чаще во 2-й и 3-й группах, по сравнению с контрольной ($p < 0,01$). На 3-й минуте время замирания во 2-й и 3-й группах было значимо выше, чем в группах контроля и контакта с хищником ($p < 0,01$). То же было отмечено и на 4-й минуте ($p < 0,001$). На 5-й минуте все исследуемые группы по этому показателю между собой не различались.

В контрольной группе с течением времени тестирования время замирания крыс увеличивалось. К примеру, на 4-й минуте оно было достоверно выше, чем на 2-й минуте ($p < 0,01$). Во 2-й группе также был отмечен рост времени замирания. На 2-й минуте оно было значимо выше, по сравнению с 1-й минутой, и ниже, по сравнению с 3-й минутой ($p < 0,05$). В 3-й группе время замирания достоверно увеличилось с 3-й минуты, по сравнению с 1-2 минутами, а на 4-й минуте оно стало еще выше ($p < 0,001$). В группе контакта с хищником во время тестирования животных в открытом поле динамики времени замирания отмечено не было (рис. 4.7, табл. 4.7).

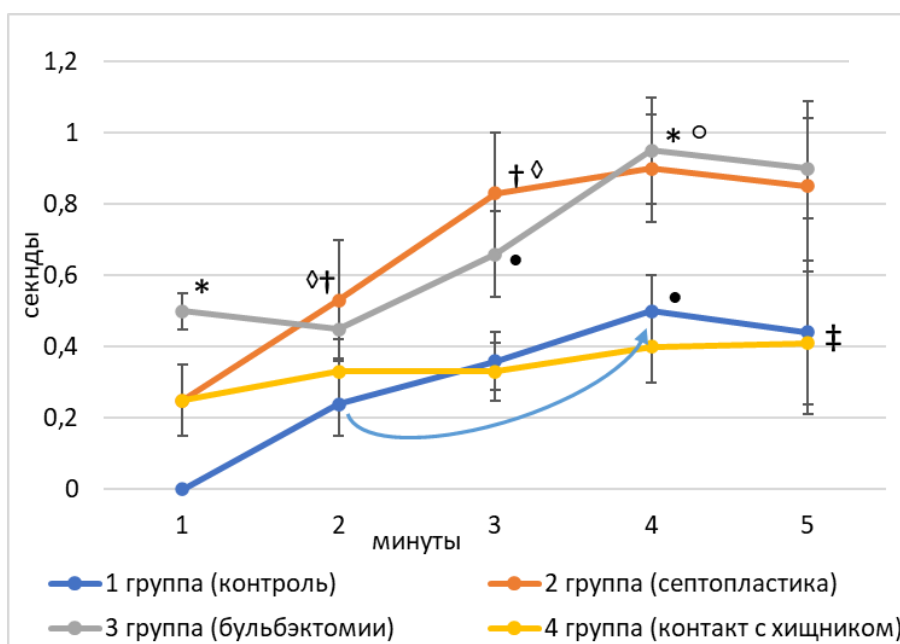


Рисунок 4.7. Динамика замирания после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс (ОП). *Примечание:* * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$; ◊ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$; • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$; ◊ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$.

Таблица 4.7. Время замирания после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс.

	Минута тестирования				
	1	2	3	4	5
1 группа (контроль)	0	0,24±0,09	0,36±0,08	0,5±0,1	0,44±0,2
2 группа (септопластика)	0,25±0,1	0,53±0,17	0,83±0,17	0,9±0,15	0,85±0,24
3 группа (бульбэктомии)	0,5±0,051	0,45±0,082	0,66±0,12	0,95±0,15	0,9±0,14

4 группа (контакт с хищником)	0,25±0,13	0,33±0,15	0,33±0,11	0,4±0,12	0,41±0,2
----------------------------------	-----------	-----------	-----------	----------	----------

табл 4.7.

4.8. Длительность груминга.

На первой, 5-й ($p < 0,001$), 2-3-й ($p < 0,01$) и 4-й минутах ($p < 0,05$) в группе бульбэктомии время груминга было значимо выше, по сравнению с остальными группами. В 3-й группе оно возросло на 5-й минуте, по сравнению с предыдущим временем его оценки во время тестирования в ОП ($p < 0,05$). Различия между экспериментальными группами были отмечены лишь на 5-й минуте. Так, во 2-1 группе крысы умывались дольше, чем в 4-й группе, и меньше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Группа контроля на этом отрезке тестирования имела время груминга дольше, чем в 4-й группе ($p < 0,01$).

Динамика груминга во 2-й и 4-й группах отсутствовала, за исключением группы контакта с хищником на 5-й минуте – его длительность значимо уменьшилась, по сравнению с остальным временем тестирования ($p < 0,01$). В группе контроля крысы начали умываться только на 4-й минуте тестирования (рис. 4.8, табл. 4.8).

Таблица 4.8. Длительность груминга после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс.

	Минута тестирования				
	1	2	3	4	5
1 группа (контроль)	0	0	0	5±1,12	5,8±1,33
2 группа (септопластика)	0,33±0,18	3,07±1,55	2,17±1,37	1,98±1	3,17±1,84

3 группа (бульбэктомии)	8,44±2,14	7,55±2,97	6,94±3,01	8,05±3,67	11,33±2,59
4 группа (контакт с хищником)	0,42±0,18	2,3±0,99	1,88±0,67	2,33±1,07	1,12±0,67

табл 4.8.

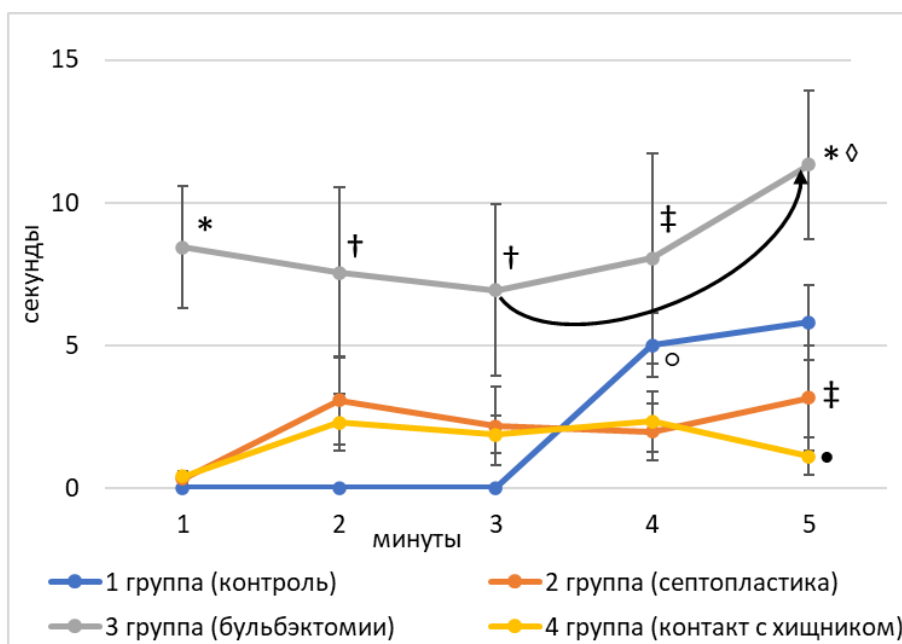


Рисунок 4.8. Изменения показателей груминга в открытом поле после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс. *Примечание:* * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$; ◦ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$; • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$; ◊ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$.

4.9. Стойки.

В группе бульбэктомии крысы имели значительно большее количество стоек, по сравнению с крысами других групп ($p < 0,001$). На 1-й, 3-й, 5-й

($p < 0,05$) и 2-й минуте ($p < 0,01$) в группе контроля количество стоек было достоверно выше, по сравнению со 2-й и 4-й группами. При этом группы 2 и 4 между собой по данному показателю не различались.

В группе бульбэктомии динамики показателя «стойки» отмечено не было. В контрольной группе, по сравнению с 1-й минутой, на 2-й минуте было отмечено снижение количества стоек ($p < 0,001$). Во 2-1 и 4-1 группах динамики этого показателя выявлено не было (рис. 4.9, табл. 4.9).

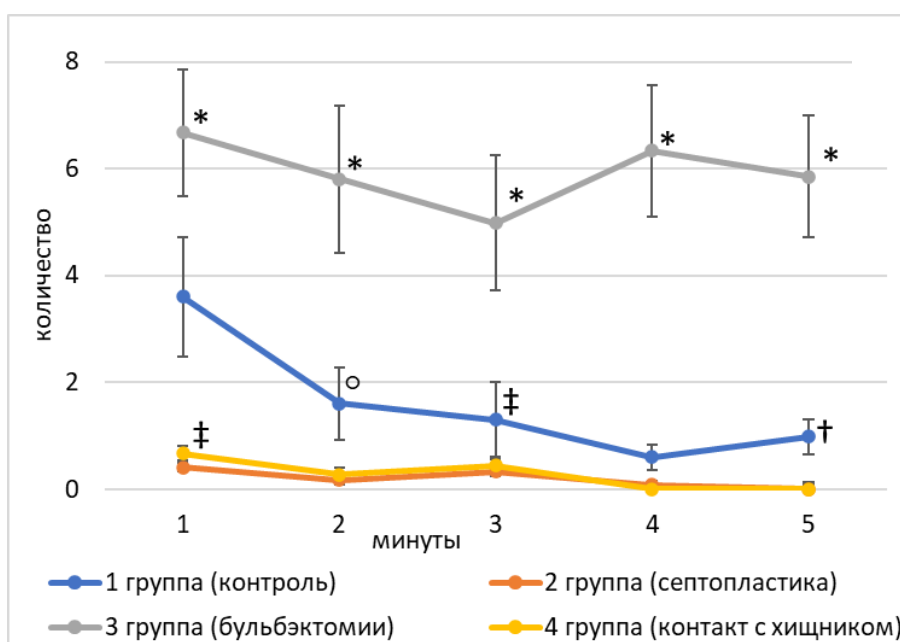


Рисунок 4.9. Изменения показателей стоек в открытом поле после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс. *Примечание:* * – достоверные различия между группами при $p < 0,001$; † – достоверные различия между группами при $p < 0,01$; ‡ – достоверные различия между группами при $p < 0,05$; ○ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,001$; • – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,01$; ◇ – достоверные различия между сроками внутри экспериментальных групп при $p < 0,05$;

Таблица 4.9. Количество стоек после моделирования сенсорной депривации обонятельного анализатора у крыс.

	Минута тестирования				
	1	2	3	4	5
1 группа (контроль)	3,6±1,12	1,6±0,67	1,3±0,7	0,6±0,24	0,98±0,33
2 группа (септопластика)	0,41±0,15	0,17±0,08	0,33±0,15	0,08±0,018	0
3 группа (бульбэктомии)	6,67±1,18	5,8±1,38	4,98±1,26	6,33±1,23	5,85±1,14
4 группа (контакт с хищником)	0,67±0,17	0,27±0,11	0,44±0,19	0	0

Заключение к Главе 4.

Таким образом, изменения двигательной и исследовательской активности, реакций проявления тревожности у крыс в условиях тестирования открытого поля после различных негативных методов воздействия на функцию обонятельного анализатора выражены в разной степени. У животных после моделирования септопластики и после контакта с хищником выражено снижение исследовательской активности, появляется тревожное, беспокойство и депрессивно-подобное состояния. Подобные реакции, по сравнению с неоперированными животными, вероятно, спровоцированы сверхсильной активностью симпатической нервной системы, активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. У животных после бульбэктомии также снижена исследовательская активность, но повышена двигательная. Это связано с полным отсутствием функции обонятельного анализатора (в случае септопластики он частично сохранен), что вызывает дистресс-синдром у животных.

Глава 5. Сравнение стрессорных реакций при различных экспериментальных воздействиях на обонятельный анализатор. Обсуждение полученных результатов.

Сенсорная информация может направлять и помогать животным адаптироваться к окружающей среде, чтобы понять постоянно меняющийся мир, в котором они живут. Еда, половые партнеры, друзья или враги, а также путь домой можно определить с помощью различных сенсорных модальностей (Bombail V., 2019).

5.1. Бульбэктомия – модель хронического стресса и обонятельной депривации.

Основная хирургическая трудность возникает при удалении основной обонятельной луковицы (МОБ) без повреждения переднего обонятельного ядра. Это возможно сделать, если поражение сделано рострально в луковице (Van Riezen H., Leonard B.E., 1990). Однако в этом случае не все отростки луковицы будут дегенерировать, и экспериментальные данные показали, что сенсорная функция может сохраняться, если остается часть ткани (Slotnik V.M. et al., 1987).

Также было высказано предположение, что обонятельная слизистая оболочка может быть способна регенерировать функциональную обонятельную систему, если допустить достаточное время выживания (Monti-Graziadei G.A., Graziadei P.P.C., 1992; Brunjes P.C., 1992). По этим причинам важно оценить степень поражения в конце экспериментального исследования. Это можно сделать визуально, а животных, у которых наблюдается либо неполное удаление, либо повреждение других областей мозга, необходимо исключить из последующего анализа.

5.2. Изменения вариабельности сердечного ритма при различных воздействиях на обонятельный анализатор.

В работе Kaliyaperumal D. et al. было четко продемонстрировано, что у пациентов с COVID-19, независимо от таких значительных факторов, как возраст, пол и сопутствующие заболевания, включая сахарный диабет, наблюдалась повышенная парасимпатическая активность. Вегетативная дисфункция у пациентов с COVID-19 была лучше всего продемонстрирована измерениями ВСП во временной области, а именно rMSSD и SDNN с заранее определенными пороговыми значениями. Высокочастотная и низкочастотная мощности в частотной области были значительно снижены у пациентов с COVID-19, хотя их соотношение существенно не отличалось по сравнению со здоровыми неинфицированными людьми. При анализе подгрупп пациентов с COVID-19 показатели ВСП не отличались между бессимптомными и легкими или умеренными симптомами. Таким образом, авторы заявили о более высоком уровне вегетативного дисбаланса среди пациентов с COVID-19, по сравнению с неинфицированной здоровой группой (Kaliyaperumal D. et al., 2021).

В результате анализа параметров частотной области вариабельности сердечного ритма после моделирования различных моделей сенсорной депривации обонятельного анализатора было определено, что снижение показателей низкочастотного компонента ВСП может свидетельствовать о симпатикотонии на всем протяжении послеоперационного периода в группе после моделирования септопластики, стойкое повышение LF (мс²) характеризует напряжение всех функциональных систем организма на фоне бульбэктомии, а именно снижение регуляторной активности симпатической нервной системы. Снижение низкочастотного компонента в первые два после воздействия мочи хищника характеризует ответную реакцию организма, проявляющуюся в виде симпатикотонии, в ответ на единичное воздействия

стрессорного фактора. А в условиях его отсутствия показатели LF возвращаются к нормальным (контрольным) значениям.

Увеличение высокочастотного компонента со 2-го по 4-й дни после проведения моделирования септопластики свидетельствует о ваготонии. Увеличение HF ВСП характеризует увеличение роли парасимпатической нервной системы в регуляции сердечной деятельности на фоне снижения симпатикотонии после бульбэктомии.

Повышение значений очень низкочастотного компонента также свидетельствует об усилении влияния тонуса вагуса на сердечную деятельность в период со 2-го по 4-й послеоперационных дней после моделирования септопластики. Увеличение VLF также характеризует ваготонию на всем протяжении после бульбэктомии. Повышение высокочастотного компонента свидетельствует о снижении парасимпатикотонии в первые дни после воздействия мочи хищника.

На примере у птиц было показано, что повышение порога обонятельной ноцицепции у аносмичных голубей свидетельствует о более высоком уровне стресса, что, в свою очередь, вызывает активацию симпатической системы, что приводит к ускорению ЧСС в состоянии покоя (Del Seppia C. et al., 2012).

В настоящем исследовании увеличение общей мощности в первой половине периода наблюдения после проведения септопластики свидетельствует о напряжении стрессовых систем организма, а ее последующее снижение – либо о запуске компенсаторных механизмов, либо о стадии истощения адаптационного синдрома. Повышение общей мощности говорит о высоком напряжении регуляторных систем организма в условиях полного отсутствия функции обонятельного анализатора, то есть о высокой стрессогенности этой манипуляции. Рост общей мощности в первые два дня после воздействия фактора хищника на крыс характеризует повышение стресс-регулирующих систем организма.

Таким образом, высокие значения LF в группе бульбэктомии свидетельствуют о снижении активности СНС в регуляции сердечной деятельности на фоне сенсорной депривации центрального отдела обонятельного анализатора. При сравнении группы после моделирования септопластики и воздействия мочи хищника, очевидно, что хирургический фактор стресса продолжает свое воздействие после 3-4-го дней, в то время как в группе мочи хищника действие этого фактора ослабевает уже на 3-й день.

5.3. Нарушение функции обонятельного анализатора и двигательные расстройства.

Различные обонятельные стимулы могут угрожать животному, при этом всегда должна меняться активность миндалевидного тела и гиппокампа для того, чтобы послать нервный импульс к задним ядрам гипоталамуса. Активируется гипоталамо-гипофизарно надпочечниковая ось через кортиколиберин, выброс аденокортикотропного гормона, который, в свою очередь способствует выбросу минерало- и глюкокортикоидов корой надпочечников, а также адреналина мозговым веществом надпочечников. Эти гормоны являются первой линией ответа на воздействие стрессового фактора. В результате их воздействия происходят адаптивные изменения в работе сердечно-сосудистой выделительной систем. В то же время активируются нейроны паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса (McEwen B.S., 2007). Подобные нейроэндоринные реакции изменяют эмоциональное состояние, поведение организма, направленные на избегание и/или борьбу с источником стресса (de Kloet E.R. et al., 2008).

До сих пор изучаются реакции организма на различные стрессорные факторы (Greenberg et al., 2002; Kastyro I.V. et al., 2022). Воздействие агрессивной среды, неблагоприятные социальные, половые и пищевые факторы могут спровоцировать изменение поведенческих реакций и поведения в целом (Greenberg et al., 2002). Воздействие стресса приводит не

только к изменению в поведении, но и к страху, тревожности и депрессии (Nettle D., Bateson M., 2012), а также к изменениям памяти, что связано в том числе и с реакцией гиппокампа на глюкокортикостероиды, которые выбрасываются в плазму крови из пучковой зоны коры надпочечников (Kloet E.R. et al., 2008).

Хроническое стрессовое воздействие приводит к развитию устойчивой депрессии (McEwen B.S., 2007), сопровождающейся выученной беспомощностью и агедонией (Katz R.J., 1982), подавлением социального поведения (Beery A.K., Kaufner D., 2015), изменениям в поддержании гигиены и груминга (Kalueff A.V. et al., 2016), а также повышенной агрессией и неадекватными эмоциональными состояниями (Neumann I.D. et al., 2010).

На различных стрессорных моделях у биологических объектов, а также у людей, было обнаружено, что степень стрессогенности раздражающего фактора прямо коррелирует с настроением и чувствительностью анализаторов. Стрессовые реакции могут способствовать снижению болевой чувствительности при активации ноцицепторов (Sorge R.E. et al., 2014). Однако, хронический стресс может провоцировать усиление болевой чувствительности или неадекватное восприятие боли при низком болевом раздражителе (Blackburn-Munro G., Blackburn-Munro R.E., 2001). Было обнаружено при оценке электрической активности сетчатки в ответ на визуальные стимулы, что функция сетчатки снижена при наличии клинически значимой депрессии, что позволяет предположить, что депрессивные расстройства могут влиять на зрение (Vubl E. et al., 2010).

Дисфункция обонятельного анализатора зачастую сопровождается различными двигательными нарушениями. Это объясняется нарушением соответствующих структур головного мозга (Jennum P. et al., 2018).

Возникновение расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз согласуется с результатами исследования Braak et al. 2003 года (Braak H. et al., 2003), описавшими стадии нейропатологического развития болезни Паркинсона. Предполагается, что скопление телец Леви

изначально появляется в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва продолговатого мозга и обонятельной луковицы, затем проявляется в голубом/синем пятне и гигантоклеточном ядре, а далее вовлекается черная субстанция, связанная с дневными двигательными симптомами болезни Паркинсона. Нейропатологические исследования идиопатического расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз выявляют наличие телец Леви в головном мозге (Voeve V.F. et al., 2013).

Обычно разделение на стадии предполагает, что накопление агрегированных внутрицитоплазматических белков имеет общие зоны распространения, включающие в себя в первую очередь верхнюю часть продолговатого мозга и нижнюю часть ствола мозга с постепенным вовлечением других отделов ствола и среднего мозга. Совместное с этим вовлечение обонятельной области предполагает, что определенные части мозга имеют предрасположенность, но конкретные детали механизма неизвестны. Паттерн распространения частично объясняет прогрессирующие немоторные симптомы и другие характеристики. В их числе начальные желудочно-кишечные симптомы (ядра блуждающего нерва/вегетативная функция) и утрата атонии быстрого сна (ядра SLD) (Voeve V.F., 2010)

5.4. Периферический отдел обонятельного анализатора как путь для повреждения структур центральной нервной системы.

Некоторые работы, основанные на моделировании различных заболеваний у животных показали, что обонятельный нерв не только является кратчайшим путем для нескольких вирусных заболеваний в ЦНС (van Riel D et al., 2015), но и что специфический рецептор SARS-CoV-2, ACE2, в большом количестве представлен в нейронах головного мозга, в том числе обонятельные и моторные области коры, а также в ядрах блуждающего нерва как у интактных мышей (Doobay MF et al., 2007), так животных после интраназальной вакцинации против SARS-CoV (Netland J et al., 2008). Кроме

того, поражение головного мозга и нейроинтоксикация явились причиной летального исхода при меньшем поражении легочной ткани (Netland J et al., 2008). Эти исследования на мышинных моделях показали, что при интраназальном введении SARS-CoV проникает в мозг главным образом через обонятельную луковицу, за чем следует быстрое транснейронное распространение в связанные области, включая таламус и ствол мозга. У людей, однако, механизмы возможного переноса вируса через обонятельный нерв и последующего распространения в ЦНС плохо изучены (Ylikoski J. et al., 2020). Вирусы могут перемещаться внутри обонятельных нейронов по аксональному потоку, перемещаясь внутри клеток, покрывающих аксоны, или трансклеточно через адгезивные контакты в апикальной части призматического однорядного мерцательного эпителия. Мерцательные эпителиоциты обонятельного эпителия по форме являются столбчатыми или призматическими и являются частью респираторного эпителия, который выстилает верхний и средний отделы дыхательных путей. Нейроэпителий содержится в субэпителиальном слое и его отростки (дендриты) с рецепторами на них располагаются между призматическими эпителиоцитами. Эти клетки получают иннервацию от передней решетчатой ветви тройничного нерва. Таким образом, через тройничный нерв вирус может попадать в головной мозг, образуя альтернативный путь передачи инфекции. Тригеминальный путь особенно интересен, поскольку он ведет непосредственно к каудальным областям мозга, к ядрам тройничного нерва в стволе мозга и, следовательно, к близости дыхательных ядер. Предыдущая работа с использованием радиоактивно меченых белков у крыс и приматов показала, что интраназально введенные макромолекулы могут транспортироваться по обонятельному пути в роstralные области мозга или по тройничному пути в ядра тройничного нерва и каудальные области мозга в течение 30-60 мин после введения (Lochhead J.J. et Thorne R.G., 2012). Было высказано предположение, что этот быстрый транспорт, вероятно, происходил по периваскулярным или лимфатическим путям. Возможно,

вирус проникает по "высшему" обонятельному пути, что в первую очередь приводит к дисфункции центральной автономной сети (ЦАС) и в дальнейшем к респираторным проблемам. С другой стороны, вирусная инвазия по "нижнему" пути тройничного нерва может непосредственно влиять на дыхательные ядра. Следует отметить, что распространение ЦНС также может быть результатом носоглотки, которая иннервируется языкоглоточным нервом (CN IX). Предполагаемый глоссофарингеальный путь также вел бы непосредственно к стволу головного мозга – и в непосредственной близости от дыхательных ядер.

Дисфункция центральной вегетативной сети.

При возникновении аносмии SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС через обонятельный или тройничный путь. Первоначально инфекция или воспаление ЦНС могут быть относительно легкими и вызывать повреждение обоняния и дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС). Известно, что регуляция ANS происходит посредством взаимодействия различных структур мозга, которые способствуют ЦАС (Ylikoski J. et al., 2020). В настоящее время известно, что парасимпатическая блуждающая система (через ЦАС) эффективно регулирует дыхание и что блуждающий нерв содержит сенсорные нейроны, которые критически регулируют частоту дыхания, тонус дыхательных путей и защиту, а у некоторых видов вызывают кашель (Chang R.V. et al., 2015). Следовательно, все внелегочные симптомы на ранней стадии COVID-19 могут быть вызваны доминированием симпатической системы (и снижением парасимпатической функции). Дисбаланс CAN (с симпатическим доминированием, обнаруживаемый с помощью теста вариабельности сердечного ритма (HR V)), наблюдался при вирусных инфекциях ЦНС, например, при клещевом энцефалите (Neumann B. et al., 2016).

5.5. Сравнение эффекта бульбэктомии как модели сенсорной депривации на развитие стрессорных реакций.

Обонятельная бульбэктомия, хирургическое удаление обонятельной луковицы грызунов, широко использовалась в качестве модели депрессии (Kelly J.P. et al., 1997; Song C., Leonard V.E., 2005). Хотя механизмы его действия до конца не изучены, бульбэктомия, вероятно, связана с нарушением корково-гиппокампадно-миндалевидной цепи (Song C., Leonard V.E., 2005). Кроме того, у грызунов (Glinka M.E. et al., 2012; Chen Y. et al., 2014) и рыб (Abreu M.S. et al., 2016), которым генетически была снижена обонятельная чувствительность, то есть спровоцирована гипоосмия, возникали тревожность и депрессия. Предполагается, что сенсорная депривация обонятельного анализатора влияет на высшую нервную деятельность, при этом провоцируя депрессию и нарушения настроения.



Рисунок 5.1. Взаимосвязь между психоэмоциональными реакциями и обработкой обонятельных стимулов.

В целом, эти исследования показывают, что такие психоэмоциональные расстройства и реакции, как страх и негативные переживания, нарушают восприятие одорантов и их обработку как в периферическом отделе обонятельного анализатора на уровне чувствительного нейрона, так и в центральной его части, где происходит окончательная обработка запахов и их интерпретация (рис.5.1).

5.6. Влияние пахучих веществ хищника на стресс-ответ.

Различные пахучие вещества, например, феромоны, запах мочи, являются мощными условными раздражителями при ассоциативном обучении. У некоторых видов животных. Которые являются внизу пищевой пирамиды, подобные одоранты являются раздражителями, провоцирующие стресс и последующие за ним адаптивно-приспособительные реакции для того, чтобы избежать источника раздражения. Эти биологические вещества являются для организма акцептора сигналом-активатором механизмов удовлетворения различных биологических потребностей, среди которых половой инстинкт, пищевой, оборонительных инстинкт и т.д. Животные могут воспринимать, анализировать множество сигналов от других животных, что провоцирует адаптивные реакции поведения в различных экологических условиях, а также в зависимости от условий обитания и образа жизни (Ihara S. et al., 2013).

Вещества, являющиеся непривычными или неприятными, могут провоцировать стрессовую реакцию. Например, одним из таких сигналов является запах дыма и огня, который провоцирует каскад безусловно-рефлекторных реакций и животное в итоге предпринимает действия для избегания фактора стресса. Однако, запахи могут и не восприниматься как угроза, если они возникают в контексте обстановки или после периода адаптации. Так, запах жареного мяса не воспринимается как угроза, если человек понимает, что это результат приготовления пищи, а не кремации

тела. У животных в домашних условиях крысы при совместном содержании хищниками (кошками) перестают воспринимать его как угрозу, если животное не причиняет крысе прямого вреда своим поведением.

Неприятные и резкие запахи могут заставить человека неприятно себя чувствовать. Особенно это проявляется, если конкретный запах был связан с негативной обстановкой и опытом. Например, например запах гнилой пищи может заставить организм избегать его, за исключением падальщиков. Масляная кислота – это продукт распада жирных кислот. Она пахнет прогорклым маслом. 2,5-дигидро-2,4,5-триметилтиазолин (ТМТ) имеет также неприятный запах и долгое время считался основным компонентом запаха лисьих фекалий, вызывающим страх, хотя недавно это подвергалось сомнению (Rampin O. et al., 2018). Тем не менее, он известен своими свойствами, вызывающими страх у жертв грызунов. Когда крыс помещали в открытое поле, предварительно обработанное масляной кислотой или ТМТ в одной области ОП, животные избегали этого участка с источником неприятного запаха (Endres T., Fendt M., 2009). Однако, в отличие от масляной кислоты, наличие ТМТ в ОП способствовало росту времени замирания крыс. Замирание – это кратковременная иммобилизация животного для того, чтобы оценить обстановку, насторожиться и по возможности не быть замеченной хищником. Таким образом, в природе этот механизм снижает риск смерти, увеличивает вероятность выживания. Показано, что такое поведение связано с активацией страха и тревоги (Endres T., Fendt M., 2009).

Помимо использования болюсов лис, в некоторых исследованиях у грызунов провоцировали страх, применяя различные запахи, исходящие от других хищников (кошки, собаки, медведь). У хищников забирали секрет анальных желез, болюсы, мочу. Натирали их ткань и их натирали на подстилку (Arfelbach R. et al., 2005, 2015). Крысы являют крайне чувствительными к запахам хищников.

Помимо ТМТ в секрети хищников было выделено несколько соединений, вызывающих страх, в основном различные аналоги пиридина (Brechbuhl J. et al., 2015), включая 2-фенилэтиламин (ФЭА) (Ferreiro D.M. et al., 2011). Имеются данные о том, что запаховые свойства хищников, вызывающие страх, зависят от их мясной диеты, в результате чего фекалии богаты серой и азотом (Nolte D.L. et al., 1994; Berton F. et al., 1998; Apfelbach R. et al., 2015; Osada et al., 2015). У четырех видов добычи, горного бобра (*Aplodontia rufa*), домашней мыши (*Mus musculus*), мыши-оленья (*Peromyscus maniculatus*) и цесарки, свинья (*Cavia porcellus*), моча койотов, питающихся дынями, не вызывала такой же реакции избегания, как от мочи у хищников, употреблявших в пищу мясо, (Nolte D.L. et al., 1994). Фекалии, собранные у кошек, получавших либо вегетарианскую диету, либо только что забитых мышей. Воздействие фекалий было проверено в исследовательской задаче на мышах, и мясные фекалии вызывали снижение исследовательской активности и более тревожное поведение (Berton F. et al., 1998). Воздействие запаха хищника на жертву тем сильнее, чем сложнее состав запаха, то есть он должен состоять и нескольких видов одорантов (Apfelbach R. et al., 2015).

После воздействия одорантов хищника на животных возникает стрессовая реакция, которая проявляется гормональным ответом, который вызывает повышение артериального давления и уровня кортизола или кортикостерона в плазме (Takahashi L.K., 2014). Эта стрессовая реакция, в свою очередь, влияет на различные биологические функции, включая поведенческие реакции жертв на запахи хищников). хищники). хищники). Эти реакции, которые широко изучались в других источниках (Apfelbach R. et al., 2005), включают в себя замирание, поведение избегания, закапывание нор, сокращение или задержку приема пищи, а также изменения реакции на внезапный акустический раздражитель.

Многие грызуны, а также животные других видов, имеют анатомические области, которые принимают участие в распознавании запахов и одорантов (рис.5.2), которые могут провоцировать острый стресс

(Takahashi L.K., 2014). Эти структуры объединены в вомеро-назальный орган, который состоит из обонятельного эпителия и ганглии Грюнберга – скопление клеток овальной формы недалеко от кончика носа (Brechbuhl J. et al., 2013; Brechbuhl J. et al., 2015). Некоторые области мозга реагируют на одоранты, провоцирующие страха и тревоги, вызывая изменения в поведении животных и стрессовые реакции (Takahashi L.K., 2014, 2015).



Рисунок 5.2. Нейроэндокринный путь активации стрессовых реакций при раздражении обонятельного анализатора.

Детально описан нейрональный путь реакции страха, индуцированной триметилтиазолином (Kondoh K. et al., 2016). При обнаружении запаха импульс поступает в обонятельную луковицу, которая напрямую связана с ядром в миндалевидном теле. Через переходную зону миндалевидно-грушевидной формы сигнал активирует паравентрикулярное ядро гипоталамуса и провоцирует активацию гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковой оси, что ведет в выброске минерало- и глюкокортикоидов, то есть гормонов стресса. Подобная нейроэндокринная реакция в достаточной мере демонстрирует тесную взаимосвязь между нервной и гуморальной регуляцией в ответ на стресс.

Основываясь на данных, обозначенных выше работ, можно заключить, что в настоящем исследовании изменения двигательной и исследовательской активности, реакций проявления тревожности у крыс в условиях тестирования открытого поля после различных негативных методов воздействия на функцию обонятельного анализатора выражены в разной степени. У животных после хирургической травматизации перегородки носа и после контакта с запахом хищника появляется снижение исследовательской активности, возникают беспокойство, а также тревожное и депрессивно-подобное состояния. Подобные реакции, по сравнению контрольными крысами, по всей видимости, вызваны повышенным тонусом симпатической нервной системы, выбросом глюкокортикоидов корой надпочечников. У животных после бульбэктомии также снижена исследовательская активность, но повышена двигательная. Это связано с полным отсутствием функции обонятельного анализатора (в случае септопластики он частично сохранен), что вызывает дистресс-синдром у животных.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что после проведения септопластики интенсивность развития стрессовых реакций выше, по сравнению со стимуляцией крыс запахом хищника. Их характер после моделирования септопластики проявляется в увеличении общей мощности вариабельности сердечного ритма, увеличении напряжения стрессовых систем организма в первые дни послеоперационного периода, а далее – запуске компенсаторных механизмов или в развитии стадии истощения адаптационного синдрома. Рост общей мощности вариабельности сердечного ритма в первые два дня после воздействия фактора хищника на крыс обусловлен повышением стресс-регулирующих систем организма.
2. Определено, что при сравнении группы после моделирования септопластики и воздействия мочи хищника, очевидно, что хирургический фактор стресса продолжает свое воздействие после 3-4-го дней, в то время как в группе мочи хищника действие этого фактора ослабевает уже на 3-й день.
3. Выявлено, что степень напряжения регуляторных систем организма после бульбэктомии выше, чем после моделирования септопластики и стимуляции животных запахом хищника. Высокие значения низкочастотного компонента вариабельности сердечного ритма в группе бульбэктомии в отсроченном послеоперационном периоде свидетельствуют о снижении активности симпатической нервной системы в регуляции сердечной деятельности на фоне сенсорной депривации центрального отдела обонятельного анализатора.
4. Установлено, что после моделирования септопластики и после контакта с хищником выражено снижение исследовательской активности, появляется тревожное, депрессивно-подобное состояния, а также беспокойство. Данные реакции реакции, по сравнению с интактными

животными, вероятно, вызваны гиперактивацией симпатической нервной системы, активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. У животных после бульбэктомии также снижена исследовательская активность, но повышена двигательная. Это связано с полным отсутствием функции обонятельного анализатора (в случае септопластики он частично сохранен), что вызывает дистресс-синдром у животных.

Практические рекомендации

1. дифференцировать при оценке стрессовых реакций организма при бульбэктомии изменения variability сердечного ритма в раннем постоперационном периоде от изменений ВСП, вызванных собственно сенсорной депривацией;
2. применять тестирование крыс в открытом поле после моделирования септопластики для оценки изменений тревожности при применении различных лекарственных препаратов, корректирующих стресс;
3. использовать модель предложенную модель септопластики в дальнейших исследованиях для оценки результатов повреждения обонятельного эпителия и его воздействия на организм и стресс-реализующие механизмы.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Оценка variability сердечного ритма и поведенческих реакций биологических объектов в открытом поле после проведения моделирования септопластики могут быть использованы для разработки моделей других хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области (стоматологических, оториноларингологических и др.).

Необходима дальнейшая более тщательная и глубокая оценка дифференцировки эффектов и длительности собственно сенсорной

депривации периферического отдела обонятельного анализатора и воспалительных реакций после моделирования септопластики у биологических объектов.

На предложенной модели септопластики необходимо апробировать методы и лекарственные препараты, направленные на минимизацию стрессовых эффектов в организме после проведения хирургических вмешательств в полости носа.

Список сокращений

АР – аллергический ринит

БА – болезнь Альцгеймера

БП – болезнь Паркинсона

ВНО – вомеро-назальный орган

ВНС – вегетативная нервная система

ВСП – вариабельность сердечного ритма

ГГА – гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось

ГГНО – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ИПН – искривление перегородки носа

КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОП – открытое поле

ОР – обонятельный рецептор

ОЭ – обонятельный эпителий

ПВОД – поствирусная обонятельная дисфункция

ПВЯ – паравентрикулярное ядро

ПНС – парасимпатическая нервная система

СМЖ – спинномозговая жидкость

СНС – симпатическая нервная система

ССС – сердечно-сосудистая система

ТМТ – 2,5-дигидро-2,4,5-триметилтиазолин

ФДЭ – фермент фосфодиэстераза

ХПС – хронический переменный стресс

цАМР – циклический аденозин -монофосфат

ЦВС – центральная вегетативная сеть

ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
АС – III тип аденилатциклазы
AMP – аденозин-монофосфат
AON – переднее обонятельное ядро
APir – передняя грушевидная кора
CA²⁺ – ионы кальция
CNG – нуклеотид-управляемый циклический ионный канал
DOT – дорсальный обонятельный тракт
Ent – энторинальная кора
Golf – обонятельный G-белок
GPCR – семейство генов рецепторов, связанных с G-белком
HF – высокочастотный компонент ВСП
LF – низкочастотный компонент ВСП
ME – медиальное ядро миндалина
NPY – нейропептид Y
PDE – фосфодиэстераза
Pir – грушевидная кора
PLCo – заднелатеральное корковое миндалевидное ядро
Pmco – периамигдалоидная кора
R – рецептор одоранта
SARS-CoV2 – вариант коронавируса COVID-19
SD – стандартное отклонение
ULF – ультранизкочастотный (сверхнизкочастотный) компонент ВСП.
VLF – очень низкочастотный компонент ВСП
АКТГ – адренкортикотропный гормон

Список использованной литературы.

1. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. - М: Медицина, 1968.- 540 с.
2. Анохин П. К. Внутреннее торможение как проблема физиологии. – М: Медгиз, 1956. – 378 с.
3. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. - М: Медицина, 1974. - 446 с.
4. Драгунова С.Г., Косырева Т.Ф., Северин А.Е., Шмаевский П.Е., Хамидулин Г.В., Попадюк В.И., Юдин Д.К., Юнусов Т.Ю., Клейман В.К., Кузнецов Н.Д., Скопич А.А., Кастыро И.В., Костяева М.Г., Востриков А.М., Шевелева В.А., Антонив В.Ф., Торшин В.И., Ермакова Н.В. Эффект моделирования синус-лифтинга и септопластики на изменения симпатической и парасимпатической нервных систем у крыс. // Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. – 2021. – Т.9. – №.3. – С.43–49.
5. Калмыков И. К., Попадюк В.И., Ермакова Н. В., Клейман В.К., Шаламов К. П., Ефименков И. О., Дьяченко Ю. Е., Шарипова Н. Р., Седельникова А. Д., Гордеев Д. В., Торшин В.И., Кастыро И.В. Влияние анестезиологического пособия на изменения частотного диапазона variability сердечного ритма в раннем послеоперационном периоде после септопластики. // Российская ринология. – 2022. – Т.30. – №.3. – С.169-177.
6. Кастыро И.В. Патофизиологическое обоснование фармакотерапии острого постоперационного болевого синдрома после проведения риносептолластики. // Дисс. ... кандидата медицинских наук, 2013. – 186 с.
7. Кастыро И.В. Физиологические критерии стрессовых реакций при хирургических вмешательствах в полости носа. // Дисс. ... доктора медицинских наук, 2022. – 399 с.

8. Кастыро И.В., Попадюк В.И., Решетов И. В., Костяева М.Г., Драгунова С.Г., Косырева Т.Ф., Хамидулин Г.В., Шмаевский П.Е. Изменения временной области вариабельности сердечного ритма и кортикостерона после хирургической травматизации перегородки носа у крыс. // ДОКЛАДЫ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК. НАУКИ О ЖИЗНИ. – 2021. – Т.499. – С. 370–374.
9. Кастыро И.В., Решетов И.В., Попадюк В.И., Торшин В.И., Ермакова Н.В., Карпухина О.В., Иноземцев А.Н., Хамидулин Г.В., Шмаевский П.Е., Сардаров Г.Г., Гордеев Д.В., Скопич А.А. Изучение физиологических эффектов новой модели септопластики у крыс. // Голова и шея. Российский журнал = Head and neck. Russian Journal. – 2020. – Т.8. – №.2. – С. 33-38.
10. Кастыро И.В., Торшин В.И., Хамидулин Г.В., Иноземцев А.Н., Якшина Е.В., Роговая А.В., Коврига Ф.П., Рябухина Н.Д., Шилин С.С. Травматизация слизистой оболочки перегородки носа крыс изменяет поведение и баланс вегетативной нервной системы. // Head and neck. Russian Journal. – 2022. – №.10. (2, Прил. 2). – С.20-27.
11. Пьянзин А.И. Формирование функциональных систем как основа адаптации организма спортсмена к нагрузкам. // Наука и спорт: современные тенденции. –2014. – V.1.– N.2. – P.33-45.
12. Abreu M.S., Giacomini, A.C., Kalueff, A.V., Barcellos, L.J. The smell of "anxiety": Behavioral modulation by experimental anosmia in zebrafish. *Physiol Behav.* – 2016. – V.157. –P. 67–71.
13. Ackerman B.H., Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. // *Pharmacotherapy.* – 1997. – V.17. – P. 492–96.
14. Akerlund A., Bende M., Murphy C. Olfactory threshold and nasal mucosal changes in experimentally induced common cold. // *Acta Otolaryngol.* – 1995. – V.115. – P. 88–92.
15. Almeida R.F., Ganzella M., Machado D.G., Loureiro S.O., Leffa D., Quincozes-Santos A., Pettenuzzo L.F., Duarte M.M.M.F., Duarte T., Souza D.O. Olfactory bulbectomy in mice triggers transient and long-lasting behavioral

- impairments and biochemical hippocampal disturbances. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2017. – V.2. – N. 76. – P. 1-11.
16. Alves J., Petrosyan A., Magalhaes R. Olfactory dysfunction in dementia. // *World J Clin Cases*. – 2014. – V.2. – P. 661–7.
17. Amir S., Cain S., Sullivan J., Robinson B., Stewart J. In rats, odor-induced Fos in the olfactory pathways depends on the phase of the circadian clock. // *Neurosci Lett*. – 1999. – V.272. – N.7. – P. 175–178.
18. Anacker C., Zunszain P.A., Carvalho L.A., Pariante C.M., 2011. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? // *Psychoneuroendocrinology*. – 2011. – V.36. – P. 415–425.
19. Apfelbach R., Blanchard C.D., Blanchard R.J., Hayes R.A., McGregor I.S. The effects of predator odors in mammalian prey species: a review of field and laboratory studies. // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2005. – V.29. – P. 1123–1144.
20. Apfelbach R., Parsons M.H., Soini H.A., Novotny M.V. Are single odorous components of a predator sufficient to elicit defensive behaviors in prey species? // *Front Neurosci*. – 2015. – V.9. – P. 263.
21. Apter A.J., Gent J.F., Frank M.E. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 1999. – V.125. – P. 1005–10.
22. Araújo F., Antelmi I., Pereira A.C., Maria do Rosário D.O., Grupi C.J., Krieger J.E., Mansur A.J. Lower heart rate variability is associated with higher serum high-sensitivity C-reactive protein concentration in healthy individuals aged 46 years or more. // *Int. J. Cardiol*. – 2006. – V.107. – N.3. – P. 333–337.
23. Arbour N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. // *J Virol*. – 2000. – V.74. – P. 8913–21.
24. Aronsson F., Robertson B., Ljunggren H.G., Kristensson K. Invasion and persistence of the neuroadapted influenza virus A/WSN/33 in the mouse olfactory system. // *Viral Immunol*. – 2003. – V.16. – P. 415–23.
25. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., Hellings P.W., Amin N., Lee S.E., et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis

- with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. // *Lancet*. – 2019. – V.394. – P. 1638–50.
26. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. // *ACS Chem Neurosci*. – 2020. – V. 11. – P.995–8.
27. Baraniuk J.N. Pathogenesis of allergic rhinitis. // *J Allergy Clin Immunol*. – 1997. – V.99. – P. 763–72.
28. Barresi M., Ciurleo R., Giacoppo S., Foti Cuzzola V., Celi D., Bramanti P., et al. Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. // *J Neurol Sci*. – 2012. – V.323. – P. 16–24.
29. Bartoshuk L.M., Beauchamp G.K. Chemical senses. // *Annu Rev Psychol*. – 1994. – V. 45. – P. 419–49.
30. Beery A.K., Kaufer D. Stress, social behavior, and resilience: insights from rodents. // *Neurobiol 776 Stress*. – 2015. – V.1. – P. 116–127.
31. Beltran-Corbellini A., Chico-Garcia J.L., Martinez-Poles J., Rodriguez-Jorge F., Natera-Villalba E., Gomez-Corral J., et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. // *Eur J Neurol*. – 2020.
32. Berendse H.W., Ponsen M.M. Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging. // *Parkinsonism Relat Disord*. – 2009. – V.15. (Suppl.3.) – P. 26–30.
33. Bernik T.R., Friedman S.G., Ochani M., DiRaimo R., Susarla S., Czura C.J., Tracey K.J. Cholinergic anti-inflammatory pathway inhibition of tumor necrosis factor during ischemia reperfusion. // *J. Vasc. Surg*. – 2002. – V.36. – N.6. – P. 1231–1236.
34. Berntson G.G., Bigger J.T., Eckberg D.L., Grossman P., Kaufmann P.G., Malik M. et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. // *Psychophysiology*. – 1997. – V.34. – P. 623–48.

35. Berntson G.G., Thomas Bigger J., Eckberg D.L., Grossman P., Kaufmann P.G., Malik M., der Molen M.W. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. – 1997. – V.34. – N.6. – P. 623–648.
36. Berton F., Vogel E., Belzung C. Modulation of mice anxiety in response to cat odor as a consequence of predators diet. // *Physiol Behav*. – 1998. – V.65. – P. 247–254.
37. Blaas D. Viral entry pathways: the example of common cold viruses. *Wien MedWochenschr*. – 2016. – V.66. – P.211–26.
38. Blackburn-Munro G., Blackburn-Munro R.E., 2001. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? // *J Neuroendocrinol*. – 2001. – V.13. – P. 1009–1023.
39. Boesveldt S., Postma E.M., Boak D., Welge-Luessen A., Schopf V., Mainland J.D., et al. Anosmia-a clinical review. // *Chem Senses*. – 2017. – V.42. – P. 513– 23.
40. Boeve B.F. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. // *Ann N Y Acad Sci*. – 2010. – V.1184. – P.15–54.
41. Boeve B.F. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. // *Ann N Y Acad Sci*. – 2010. – V.1184. – P. 15–54.
42. Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. // *Sleep Med*. – 2013. – V.14. – P.754–762.
43. Boeve B.F., Silber M.H., Ferman T.J. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. // *Sleep Med*. – 2013. – V.14. – P. 754–762.

44. Bohmwald K., Galvez N.M.S., Rios M., Kalergis A.M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. // *Front Cell Neurosci.* – 2018. – V.12. – P.386.
45. Bombail V. Perception and emotions: On the relationships between stress and olfaction. // *Applied Animal Behaviour Science.* – 2019. – V.212. – P. 1–47.
46. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang M., Yang, H., Botchkina G.I., Watkins L.R., Tracey K.J. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. // *Nature.* – 2000. – V.405. – N.6784. – P. 458–462.
47. 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. // *Neurobiol Aging.* – 2003. – V.24. – N.2. – P. 197–211.
48. Bramerson A., Nyman J., Nordin S., Bende M. Olfactory loss after head and neck cancer radiation therapy. // *Rhinology.* – 2013. – V.51. – P. 206–9.
49. Brann D., Tsukahara T., Weinreb C., et al. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. // *bioRxiv.* – 2020.
50. Brechbuhl J., Klaey M., Broillet M.C. Grueneberg ganglion cells mediate alarm pheromone detection in mice. // *Science.* – 2008. – V.321. – P. 1092–1095.
51. Brechbuhl J., Moine F., Klaey M., Nenniger-Tosato M., Hurni N., Sporkert F., Giroud C., Broillet M.C. Mouse alarm pheromone shares structural similarity with predator scents. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2013. – V.110. – P. 4762–4767.
52. Brechbuhl J., Moine F., Tosato M.N., Sporkert F., Broillet M.C. Identification of pyridine analogs as new predator-derived kairomones. // *Front Neurosci.* – 2015. – V.9. – P. 253.
53. Brennan P.A. 50 years of decoding olfaction. // *Brain Neurosci Adv.* – 2018. – V. 32 – P. 2398212818817496.
54. Briner H.R., Simmen D., Jones N. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. // *Clin Otolaryngol Allied Sci.* – 2003. – V. 28. – P. 417–9.

55. Bromley S.M. Smell and taste disorders: a primary care approach. // *Am Fam Physician*. – 2000. – V.61. – P.427–36.
56. Brunjes P.C. Lessons from lesions: the effects of olfactory bulbectomy. // *Chem. Senses*. – 1992. – N.17. – P.729-763.
57. Bubl E., Kern E., Ebert D., Bach M., Tebartz van Elst L. Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. // *Biol Psychiatry*. – 2010. – V.68. –P. 205–208.
58. Buchhorn R., Baumann C., Willaschek C. Heart rate variability in a patient with coronavirus disease 2019. // *Int Cardiovasc Forum J*. – 2020. <https://doi.org/10.17987/icfj.v20i0.685>.
59. Buck L.B. Olfactory receptors and odor coding in mammals. // *Nutr Rev*. – 2004. – V. 62. (11 Suppl. 2). – P.184–8.
60. Bushdid C., Magnasco M.O., Vosshall L.B., Keller A. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. // *Science*. – 2014. – V. 343. – P.1370–2.
61. Carod-Artal F.J. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. // *Clin Auton Res*. – 2018. – V.28. – P.67–81.
62. Chabot D., Gagnon P., Dixon E.A. Effect of predator odors on heart rate and metabolic rate of wapiti (*Cervus elaphus canadensis*). // *J Chem Ecol*. – 1996. – V.22. – P. 839–868.
63. Chandola T., Heraclides A., Kumari M. Psychophysiological biomarkers of workplace stressors. // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2010. – V.35. – P. 51–7.
64. Chang K.M., Shen C.W. Aromatherapy benefits autonomic nervous system regulation for elementary school faculty in Taiwan. // *Evid Based Complement Alternat Med*. – 2011.
65. Chang R.B., Strochlic D.E., Williams E.K. Vagal sensory neuron subtypes that differentially control breathing. // *Cell*. – 2015. – V.161. – N.3. – P. 622–633.

66. Chapman C.D., Frey W.H., Craft S., Danielyan L., Hallschmid M., Schiöth H.B., et al. Intranasal treatment of central nervous system dysfunction in humans. // *Pharm Res.* – 2013. – V.30. – P. 2475–84.
67. Chen Y., Liu X., Jia X., Zong W., Ma Y., Xu F., Wang J. Anxiety- and depressive-like behaviors in olfactory deficient *Cnga2* knockout mice. // *Behav Brain Res.* – 2014. – V.275. – P. 219–224.
68. Chien L.W., Cheng S.L., Liu C.F. The effect of lavender aromatherapy on autonomic nervous system in midlife women with insomnia. // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2012.
69. Cooke B., Ernst E., 2000. Aromatherapy: a systematic review. // *Br J Gen Pract.* – 2000. – V.50. – P. 493–496.
70. Cooke R.F., Bohnert D.W., Reis M.M., Cappelozza B.I. Wolf presence in the ranch of origin: impacts on temperament and physiological responses of beef cattle following a simulated wolf encounter. // *J Anim Sci.* – 2013. – V.91. – P. 5905–5911.
71. Cooper S.J. From Claude Bernard to Walter Cannon. Emergence of the concept of homeostasis. // *Appetite.* – 2008. – V.51. – P.419-427.
72. Cowart B.J., Flynn-Rodden K., McGeady S.J., Lowry L.D. Hyposmia in allergic rhinitis. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1993. – V.91. – P. 747–51.
73. Croy I., Nordin S., Hummel T. Olfactory disorders and quality of life—an updated review. // *Chem Senses.* – 2014. – V. 39. – P.185–94.
74. Dąbrowska-Bień J., Skarżyński P.H., Gwizdalska I., Łazęcka K., Skarżyńska H. Complications in septoplasty based on a large group of 5639 patients. // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* – 2018. – V.275. – P.1789–1794.
75. Dahm T., Rudolph H., Schwerk C., Schrotten H., Tenenbaum T. Neuroinvasion and inflammation in viral central nervous system infections. // *Mediators Inflamm.* – 2016. – V.2016. – P. 8562805.
76. de Kloet E.R., de Jong I.E., Oitzl M.S. Neuropharmacology of glucocorticoids: focus on emotion, cognition and cocaine. // *European journal of pharmacology.* – 2008. – V.585. – P. 473–482.

77. Deems D.A., Doty R.L., Settle R.G., Moore-Gillon V., Shaman P., Mester A.F., et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the university of pennsylvania smell and taste center. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1991. – V.117. – P.519–28.
78. Del Seppia C., Mencacci R., Luschi P., Varanini M., Ghione S. Differential magnetic field effects on heart rate and nociception in anosmic pigeons. // *Bioelectromagnetics.* – 2012. – V.33. – P. 309–319.
79. Desforges M., Miletti T.C., Gagnon M., Talbot P.J. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. // *Virus Res.* – 2007. – V.130. – P.228–40.
80. Dias B.G., Ressler K.J. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. // *Nat Neurosci.* – 2014. – V.17. – P. 89–96.
81. Djupesland P.G., Messina J.C., Mahmoud R.A. The nasal approach to delivering treatment for brain diseases: an anatomic, physiologic, and delivery technology overview. // *Ther Deliv.* – 2014. – V. 5. – P.709–33.
82. Doobay M.F., Talman L.S., Obr T.D. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*– 2007. – V.292. – N.1. – P. 373–81.
83. Doty R.L. Olfaction in Parkinson’s disease and related disorders. // *Neurobiol Dis.* – 2012. – V.46. – P. 527–52.
84. Doty R.L. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? // *Ann Neurol.* – 2008. – V. 63. – P.7–15.
85. Doty R.L. Treatments for smell and taste disorders: a critical review. // *Handb Clin Neurol.* – 2019. – V.164. – P. 455–79.
86. Dragunova S.G., Reshetov I.V., Kosyreva T.F., Severin A.E., Khamidulin G.V., Shmaevsky P.E., A Inozemtsev.N., Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Yudin D.K., Yunusov T.Yu., Kleyman V.K., Bagdasaryan V.V., Alieva S.I., Chudov R.V., Kuznetsov N.D., Pinigina I.V., Skopich A.A., Kostyaeva M.G. Comparison

of the Effects of Septoplasty and Sinus Lifting Simulation in Rats on Changes in Heart Rate Variability. // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. – 2021. – V.498. – P.165–169.

87. Elenkov I.J., Iezzoni D.G., Daly A., Harris A.G., Chrousos G.P.. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. // *NeuroImmunoModulation*. – 2005. – V.12. – N.5. – P. 255–269.

88. Endres T., Fendt M. Aversion- vs fear-inducing properties of 2,4,5-trimethyl-3-thiazoline, a component of fox odor, in comparison with those of butyric acid. // *J Exp Biol*. – 2009. – V.212. – P. 2324–2327.

89. Ferrero D.M., Lemon J.K., Fluegge D., Pashkovski S.L., Korzan W.J., Datta S.R., Spehr M., Fendt M., Liberles S.D. Detection and avoidance of a carnivore odor by prey. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2011. – V.108. – P. 11235–11240.

90. Fischer D.J., Epstein J.B. Management of patients who have undergone head and neck cancer therapy. // *Dent Clin North Am*. – 2008. – V.52. – P. 39– 60.

91. Flanagan C.E., Wise S.K., DelGaudio J.M., Patel Z.M. Association of decreased rate of influenza vaccination with increased subjective olfactory dysfunction. // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2015. – V.141. – P. 225–8.

92. Fleming A.S., Steiner M., Corter C. Cortisol, hedonics, and maternal responsiveness in human mothers. // *Horm Behav*. – 1997. – V.32. – P. 85–98.

93. Freeman R., Komaroff A.L. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? // *Am J Med*. – 1997. – V.102. – P. 357–64.

94. Freitas A.E., Machado D.G., Budni J., Neis V.B., Balen G.O., Lopes M.W., de Souza L.F., Dafre A.L., Leal R.B., Rodrigues A.L. Fluoxetine modulates hippocampal cell signaling pathways implicated in neuroplasticity in olfactory bulbectomized mice. // *Behav Brain Res*. – 2013. – V.15. – N.237. – P. 176-84.

95. Fusari A., Molina J.A. (Sense of smell, physiological ageing and neurodegenerative diseases: II. Ageing and neurodegenerative diseases). // *Rev Neurol*. – 2009. – V.49. – P. 363–9.

96. Gandhi S., Srivastava A.K., Ray U., Tripathi P.P. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? // *ACS Chem Neurosci.* – 2020. – V.11. – P.1379–81.
97. Garcia I., Bhullar P.K., Tepe B., Ortiz-Guzman J., Huang L., Herman A.M., Chaboub L., Deneen B., Justice N.J., Arenkiel B.R. Local corticotropin releasing hormone (CRH) signals to its receptor CRHR1 during postnatal development of the mouse olfactory bulb. // *Brain Struct Funct.* – 2016. – V.221. – P. 1–20.
98. Getchell T.V., Subhedar N.K., Shah D.S., Hackley G., Partin J.V., Sen G., et al. Chemokine regulation of macrophage recruitment into the olfactory epithelium following target ablation: involvement of macrophage inflammatory protein-1alpha and monocyte chemoattractant protein-1. // *J Neurosci Res.* – 2002. – V.70. – P. 784–93.
99. Ghosh R., Roy D, Sengupta S., Benito-Leon J. Autonomic dysfunction heralding acute motor axonal neuropathy in COVID-19. // *J Neurovirol.* – 2020. – V.26. – P.964–66.
100. Glinka M.E., Samuels B.A., Diodato A., Teillon J., Feng Mei D., Shykind B.M., Hen R., Fleischmann A. Olfactory deficits cause anxiety-like behaviors in mice. // *J Neurosci.* – 2012. – V.32. – P. 6718–6725.
101. Goldstein D.S., Benthoo., Park M.Y., Sharabi Y., 2011. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. // *Exp. Physiol.* – 2011. – V.96. – N.12. – P. 1255–1261.
102. Gorman J.M., Sloan R.P. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. // *Am Heart J.* – 2000. – V.140. – P. 77–83.
103. Growdon M.E., Schultz A.P., Dagley A.S., Amariglio R.E., Hedden T., Rentz D.M., et al. Odor identification and Alzheimer disease biomarkers in clinically normal elderly. // *Neurology.* – 2015. – V.84. – P. 2153–60.
104. Gudziol V., Hummel T. Effects of pentoxifylline on olfactory sensitivity: a postmarketing surveillance study. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2009. – V.135. – P. 291–5.

105. Guinjoan S.M., Vigo D.E., Castro M.N., Tateosian N., Chuluyan E., Costanzo E., Cardinali D.P. Mood, Th-1/Th-2 cytokine profile, and autonomic activity in older adults with acute/decompensated heart failure: Preliminary observations. // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2009. – V.10. – N.4. – P. 913–918.
106. Haensel A., Mills P.J., Nelesen R.A., Ziegler M.G., Dimsdale J.E. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. // *Psychoneuroendocrinology*. – 2008. – V.33. – N.10. – P. 1305–1312.
107. Hasegawa-Ishii S., Inaba M., Umegaki H., Unno K., Wakabayashi K., Shimada A. Endotoxemia-induced cytokine-mediated responses of hippocampal astrocytes transmitted by cells of the brain-immune interface. // *Sci Rep*. – 2016. – V.6. – P. 25457.
108. Henkin R.I. Drug-induced taste and smell disorders. Incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. // *Drug Saf*. – 1994. – V.11. – P. 318–77.
109. Hoenen M., Wolf O.T., Pause B.M. The Impact of Stress on Odor Perception. // *Perception*. – 2017. – V.46. – P. 366–376.
110. Hopkins C., Surda P., Whitehead E., Kumar B.N. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational cohort study. // *J Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2020. – V. 49. – P.26.
111. Huang P., Tang L., Ren L., Liu L. Research progress in nervous system damage caused by SARS-CoV-2. // *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2020. – V.28. – P.1247–54.
112. Hughes J.W., Stoney C.M. Depressed mood is related to high-frequency heart rate variability during stressors. // *Psychosom Med*. – 2000. – V.62. – P. 796–803.
113. Hummel T., Rissom K., Reden J., Hahner A., Weidenbecher M., Huttenbrink K.B. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. // *Laryngoscope*. – 2009. – V.119. – P. 496–9.

114. Hung E.C., Chim S.S., Chan P.K., Tong Y.K., Ng E.K., Chiu R.W., et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. // *Clin Chem.* – 2003. – V.49. – P. 2108–9.
115. Huttenbrink K.B., Hummel T., Berg D., Gasser T., Hahner A. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. // *Dtsch Arztebl Int.* – 2013. V.110. – P.1–7.
116. Ihara S., Yoshikawa K., Touhara K. Chemosensory signals and their receptors in the olfactory neural system. // *Neuroscience.* – 2013. – V.254. – P. 45–60.
117. Imamura F., Hasegawa-Ishii S. Environmental toxicants-induced immune responses in the olfactory mucosa. // *Front Immunol.* – 2016. – V.7. – P.475.
118. Imoscopi A., Inelmen E.M., Sergi G., Miotto F., Manzato E. Taste loss in the elderly: epidemiology, causes and consequences. // *Aging Clin Exp Res.* – 2012. – V.24. – P. 570–9.
119. Jafek B.W., Gordon A.S., Moran D.T., Eller P.M. Congenital anosmia. // *Ear Nose Throat J.* – 1990. – V.69. – P. 331–7.
120. Janszky I., Ericson M., Lekander M., Blom M., Buhlin K., Georgiades A., Ahnve S. Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease. // *J. Intern. Med.* – 2004. – V.256. – N.5. – P. 421–428.
121. Jarczok M.N., Kleber M.E., Koenig J., Loerbroks A., Herr R.M., Hoffmann K., Thayer J.F. Investigating the associations of self-rated health: heart rate variability is more strongly associated than inflammatory and other frequently used biomarkers in a cross sectional occupational sample. // *PLoS ONE.* – 2015. – V.10. – N.2. – P. 0117196.
122. Jarczok M.N., Koenig J., Mauss D., Fischer J.E., Thayer J.F. Lower heart rate variability predicts increased level of C-reactive protein 4 years later in healthy, nonsmoking adults. // *J. Intern. Med.* – 2014. – V.276. – N.6. – P. 667–671.

123. Jennum P., Christensen J.A.E, Zoetmulder M. Neurophysiological basis of rapid eye movement sleep behavior disorder: informing future drug development // *Nature and Science of Sleep*. – 2016. – V.8. – P. 107–120.
124. Jones S.V., Choi D.C., Davis M., Ressler K.J. Learning-dependent structural plasticity in the adult olfactory pathway. // *J Neurosci*. – 2008. – V.28. – P. 13106–13111.
125. Jung A.Y., Kim Y.H. Reversal of olfactory disturbance in allergic rhinitis related to OMP suppression by intranasal budesonide treatment. // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2020. – V.12. – P. 110–24.
126. Kaliyaperumal D., Karthikeyan R.K., Alagesan M. and Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: a hospital based preliminary observational study // *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. – 2021. – V.32. – N.3. – P. 247–253.
127. Kalpaklioglu A.F., Kavut A.B. Comparison of azelastine versus triamcinolone nasal spray in allergic and nonallergic rhinitis. // *Am J Rhinol Allergy*. – 2010. – V.24. – P. 29–33.
128. Kalueff A.V., Stewart A.M., Song C., Berridge K.C., Graybiel A.M., Fentress J.C. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. // *Nat Rev Neurosci*. – 2016. – V.17. – P. 45–59.
129. Kastyro I.V., A Inozemtsev.N., Shmaevsky P.E., Khamidullin G.V., Torshin V.I., Kovalenko A.N., Pryanikov P.D., Guseinov I.I. The impact of trauma of the mucous membrane of the nasal septum in rats on behavioral responses and changes in the balance of the autonomic nervous system (pilot study) // *J. Phys.: Conf. Ser.* – 2020. – V.1611. – P.012054. doi:10.1088/1742-6596/1611/1/012054.
130. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Reshetov I.V., Kostyaeva M.G., Dragunova S. G., Kosyreva T.F., Khamidulin G.V., Shmaevsky P.E. Changes in the Time-Domain of Heart Rate Variability and Corticosterone after Surgical Trauma to the Nasal Septum in Rats. // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. – 2021. – V.499. – P. 247–250.

131. Katotomichelakis M., Riga M., Tripsianis G., Balatsouras D., Kourousis C., Danielides G., et al. Predictors of quality of life improvement in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy. // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2015. – V.124. – P. 430–6.
132. Kattar N., Do T.M., Unis G.D., Migneron M.R., Thomas A.J., McCoul E.D. Olfactory training for postviral olfactory dysfunction: systematic review and meta-analysis. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2020.
133. Katz R.J. Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. // *Pharmacol Biochem Behav.* – 1982. – V.16. – P. 965–968.
134. Kawai F., Kurahashi T., Kaneko A. Adrenaline enhances odorant contrast by modulating signal encoding in olfactory receptor cells. // *Nat Neurosci.* – 1999. – V.2. – P. 133–138.
135. Kelly J.P., Wrynn A.S., Leonard B.E. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. // *Pharmacol Ther.* – 1997. – V.74. – N.3. – P. 299-316.
136. Kelly J.P., Wrynn A.S., Leonard B.E. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. // *Pharmacol Ther.* – 1997. – V.74. – P. 299–316.
137. Kleene S.J., Gesteland R.C. Dissociation of frog olfactory epithelium with N-ethylmaleimide. // *Brain Res.* – 1981. – V. 229. – P.536–40.
138. Klopfenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L., Royer P.Y., Lepiller Q., Gendrin V., et al. Features of anosmia in COVID-19. // *Med Mal Infect.* – 2020. – V.50. – P.436–9.
139. Kollndorfer K., Reichert J.L., Bruckler B., Hinterleitner V., Schopf V. Self-esteem as an important factor in quality of life and depressive symptoms in anosmia: a pilot study. // *Clin Otolaryngol.* – 2017. – V.42. – P.1229–34. doi: 10.1111/coa.12855.
140. Kondoh K., Lu Z., Ye X., Olson D.P., Lowell B.B., Buck L.B. A specific area of olfactory cortex involved in stress hormone responses to predator odours. // *Nature.* – 2016. – V.532. – P. 103–106.

141. Kostyaeva M.G., Kastyro I.V., Yunusov T.Yu., Kolomin T.A., Torshin V.I., Popadyuk V.I., Dragunova S.G., Shilin S.S., Kleyman V.K., Slominsky P.A., Teplov A.Y. Protein p53 Expression and Dark Neurons in Rat Hippocampus after Experimental Septoplasty Simulation. // *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. – 2022. – V.37. – N.1. – P.19–24.
142. Kuroda K., Inoue N., Ito Y., Kubota K., Sugimoto A., Kakuda T., et al. Sedative effects of the jasmine tea odor and (R)- (-)-linalool, one of its major odor components, on autonomic nerve activity and mood states. // *Eur J Appl Physiol*. – 2005. – V.95. – P. 107–14.
143. Lafreniere D., Mann N. Anosmia: loss of smell in the elderly. // *Otolaryngol Clin North Am*. – 2009. – V.42. – P. 123–31.
144. Lau K.K., Yu W.C., Chu C.M., Lau S.T., Sheng B., Yuen K.Y. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. // *Emerg Infect Dis*. – 2004. – V.10. – P. 342–4.
145. Lechien J.R., Cabaraux P., Chiesa-Estomba C.M., Khalife M., Hans S., Calvo-Henriquez C., et al. Objective olfactory evaluation of self-reported loss of smell in a case series of 86 COVID-19 patients. // *Head Neck*. – 2020. – V. 42.
146. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Hans S., Barillari M.R., Jouffe L., Saussez S. Loss of smell and taste in 2013 European patients with mild to moderate COVID-19. // *Ann Intern Med*. – 2020.
147. Lechien J.R., Place S., Chiesa-Estomba C.M., Khalife M., De Riu G., Vaira L.A., et al. The prevalence of SLS in severe COVID-19 patients appears to be lower than previously estimated in mild-to-moderate COVID-19 forms. // *Pathogens*. – 2020. – V.9. – P.627.
148. Lemaire D., Barbosa T., Rihet P. Coping with genetic diversity: the contribution of pathogen and human genomics to modern vaccinology. // *Braz J Med Biol Res*. – 2012. – V.45. – P. 376–85.
149. Li K., Wohlford Lenane C., Perlman S., Zhao J., Jewell A.K., Reznikov L.R. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and

- lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. // *J Infect Dis.* – 2016. – V.213. – P.712–22.
150. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. // *J Med Virol.* – 2020. – P. 1–4. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>.
151. Liang C., Yang Z., Zou Q., Zhou M., Liu H., Fan J. Construction of an irreversible allergic rhinitis-induced olfactory loss mouse model. // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2019. – V.513. – P. 635–41.
152. Litvack J.R., Fong K., Mace J., James K.E., Smith T.L. Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. // *Laryngoscope.* – 2008. – V.118. – P. 2225–30.
153. Liu S.H., Lin T.H., Chang K.M. The physical effects of aromatherapy in alleviating work-related stress on elementary school teachers in taiwan. // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2013.
154. Lochhead J.J., Thorne R.G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2012. – V.64. – P.614–28.
155. Lochhead J.J., Thorne R.G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2012. – V.64. – N.7. – P. 614–628.
156. Luers J.C., Klussmann J.P., Guntinas-Lichius O. (The Covid-19 pandemic and otolaryngology: what it comes down to?). // *Laryngorhinootologie.* – 2020. – V.99. – P.287–91.
157. Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. // *Circulation.* – 1991. – V.84. – N.2. – P. 482–492.
158. Manella L.C., Alperin S., Linster C. Stressors impair odor recognition memory via an olfactory bulb-dependent noradrenergic mechanism. // *Front Integr Neurosci.* – 2013. – V.7. – P. 97.
159. Marin C., Vilas D., Langdon C., Alobid I., Lopez-Chacon M., Haehner A., et al. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2018. – V.18. – P. 42.

160. Matsukawa M., Yoshikawa M., Katsuyama N., Aizawa S., Sato T. The Anterior Piriform Cortex and Predator Odor Responses: Modulation by Inhibitory Circuits. // *Front Behav Neurosci.* – 2022. – V.16. – N.7. – P. 896525.
161. Matsumoto T., Asakura H., Hayashi T. Does lavender aromatherapy alleviate premenstrual emotional symptoms?: A randomized crossover trial. // *Biopsychosoc Med.* – 2013. – V.7. – P. 12.
162. Matsumoto T., Ushiroyama T., Kimura T., Hayashi T., Moritani T. Altered autonomic nervous system activity as a potential etiological factor of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. // *Biopsychosoc Med.* – 2007. – V.1. – P. 24.
163. Matsumoto T., Ushiroyama T., Kimura T., Sakuma K., Moritani T. Therapeutic effects of psychological treatment in the outpatient climacteric clinic evaluated with an index of autonomic nervous system activity. // *J Jpn Menopause Soc.* – 2007. – V.15. – P. 135–45.
164. Matsumoto T., Ushiroyama T., Morimura M., Moritani T., Hayashi T., Suzuki T., et al. Autonomic nervous system activity in the late luteal phase of eumenorrhic women with premenstrual symptomatology. // *J Psychosom Obstet Gynaecol.* – 2006. – V.27. – P. 131–9.
165. McCray P.B. Jr., Pewe L., Wohlford Lenane C., Hickey M., Manzel L., Shi L. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. // *J Virol.* – 2007. – V.81. – P. 813–21.
166. McGann J.P. Associative learning and sensory neuroplasticity: how does it happen and what is it good for? // *Learn Mem.* – 2015. – V.22. – P. 567–576.
167. McGavern D.B., Kang S.S. Illuminating viral infections in the nervous system. // *Nat Rev Immunol.* – 2011. – V. 11. – P.318–29.
168. Melley L.E., Bress E., Polan E. Hypogeusia as the initial presenting symptom of COVID-19. // *BMJ Case Rep.* – 2020. – V. 13. – P. 236080.
169. Meltzer E.O., Jallowayski A.A., Orgel H.A., Harris A.G. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy

- with mometasone furoate nasal spray. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1998. – V.102. – P. 39–49.
170. Mercante G., Ferreli F., De Virgilio A. Prevalence of taste and smell dysfunction in coronavirus disease 2019. // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2020. – V. 146. – P.723–8.
171. Meunier N., Rampin O. // Chapter 1: The nuts and bolts of olfaction, in: Nielsen, B.L. (Ed.), *Olfaction in Animal Behaviour and Welfare*, CABI, Wallingford, UK. – 2017. – P. 1–15.
172. Mirza N., Machtay M., Devine P.A., Troxel A., Abboud S.K., Doty R.L. Gustatory impairment in patients undergoing head and neck irradiation. // *Laryngoscope.* – 2008. – V.118. – P. 24–31.
173. Mirza R.S., Green W.W., Connor S., Weeks A.C., Wood C.M., Pyle G.G. Do you smell what I smell? Olfactory impairment in wild yellow perch from metal-contaminated waters. // *Ecotoxicol Environ Saf.* – 2009. – V.72. – P.677–83.
174. Miwa T., Ikeda K., Ishibashi T., Kobayashi M., Kondo K., Matsuwaki Y., et al. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction - secondary publication. // *Auris Nasus Larynx.* – 2019. – V.46. – P. 653–62.
175. Monti-Graziadei G.A., Graziadei P.P.C. Sensory reinnervation after partial removal of the olfactory bulb. // *J. Comp. Neurol.* – 1992. – N.316. – P. 32-44.
176. Moran D.T., Jafek B.W., Eller P.M., Rowley J.C. 3rd. Ultrastructural histopathology of human olfactory dysfunction. // *Microsc Res Tech.* – 1992. – V.23. – P. 103–10.
177. Morimoto M., Morita N., Ozawa H., Yokoyama K., Kawata M. Distribution of glucocorticoid receptor immunoreactivity and mRNA in the rat brain: an immunohistochemical and in situ hybridization study. // *Neurosci Res.* – 1996. – V.26. – P. 235–269.
178. Mott A.E., Cain W.S., Lafreniere D., Leonard G., Gent J.F., Frank M.E. Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1997. – V.123. – P. 367–72.

179. Mountjoy K.G., Mortrud M.T., Low M.J., Simerly R.B., Cone R.D. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. // *Mol Endocrinol.* – 1994. – V.8. – P. 1298–1308.
180. Mucignat-Caretta C. The rodent accessory olfactory system. // *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol.* – 2010. – V.196. – P. 767–777.
181. Mullol J., Alobid I., Marino-Sanchez F., Quinto L., de Haro J., Bernal-Sprekelsen M., et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). // *BMJ Open.* – 2012. – V.2. – P.001256.
182. Mun S.J., Shin J.M., Han D.H., Kim J.W., Kim D.Y., Lee C.H., et al. Efficacy and safety of a once-daily sublingual immunotherapy without escalation regimen in house dust mite-induced allergic rhinitis. // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2013. – V.3. – P. 117–83.
183. Murphy C., Schubert C.R., Cruickshanks K.J., Klein B.E., Klein R., Nondahl D.M. Prevalence of olfactory impairment in older adults. // *JAMA.* – 2002. – V.288. – P. 2307–12.
184. Nagayama S., Homma R., Imamura F. Neuronal organization of olfactory bulb circuits. // *Front Neural Circuits.* – 2014. – V. 8. – P.98.
185. Nef P. How we smell: the molecular and cellular bases of olfaction. // *News Physiol Sci.* – 1998. – V. 13. – P.1–5.
186. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. // *J Virol.* – 2008. – V.82. – N.15. – P. 7264–7275.
187. Neumann B., Schulte-Mattler W., Brix S. Autonomic and peripheral nervous system function in acute tick-borne encephalitis. // *Brain Behav.* – 2016. – V.6. – N.8. – P. 00485.

188. Neumann I.D., Veenema A.H., Beiderbeck D.I. Aggression and anxiety: social context and neurobiological links. // *Front Behav Neurosci.* – 2010. – V.4. – P. 12.
189. Nielsen B.L., Jezierski T., Bolhuis J.E., Amo L., Rosell F., Oostindjer M., Christensen J.W., McKeegan D., Wells D.L., Hepper P. Olfaction: An Overlooked Sensory Modality in Applied 963 Ethology and Animal Welfare. // *Front Vet Sci.* – 2015. – V.2. – P. 69.
190. Nielsen B.L., Rampin O., Meunier N., Bombail V. Behavioral responses to odors from other species: introducing a complementary model of allelochemicals involving vertebrates. // *Front Neurosci.* – 2015. – V.9. – P. 226.
191. Nolte D.L., Mason J.R., Epple G., Aronov E., Campbell D.L., 1994. Why are predator urines aversive to prey? // *J Chem Ecol.* – 1994. – V.20. – P. 1505–1506.
192. Olender T., Nativ N., Lancet D. HORDE: comprehensive resource for olfactory receptor genomics. // *Methods Mol Biol.* – 2013. – V. 1003. – P.23–8.
193. Pacharra M., Schaper M., Kleinbeck S., Blaszkewicz M., Wolf O.T., van Thriel, C. Stress lowers the detection threshold for foul-smelling 2-mercaptoethanol. // *Stress.* – 2016. – V.19. – P. 18–27.
194. Palouzier-Paulignan B., Lacroix M.C., Aime P., Baly C., Caillol M., Congar P., Julliard A.K., Tucker K., Fadool D.A. Olfaction under metabolic influences. // *Chem Senses.* – 2012. – V.37. – P. 769–797.
195. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednicky J. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). // *J Med Virol.* – 2020. – V.92. – P. 699–702.
196. Pause B.M., Sojka B., Krauel K., Fehm-Wolfsdorf G., Ferstl R. Olfactory information processing during the course of the menstrual cycle. // *Biol Psychol.* – 1996. – V.44. – P. 31–54.
197. Pavlov V.A., Tracey K.J. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. // *Nat. Neurosci.* – 2017. – V.20. – N.2. – P. 156.

198. Pavlov V.A., Tracey K.J. The cholinergic anti-inflammatory pathway. // *Brain Behav. Immun.* – 2005. – V.19. – N.6. – P. 493–499.
199. Pavlov V.A., Tracey K.J. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2012. – V.8. – N.12. – P. 743.
200. Pavlov V.A., Wang H., Czura C.J., Friedman S.G., Tracey K.J. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. // *Mol. Med.* – 2003. – V.9. – N.5/8. – P. 125–134.
201. Pekala K., Chandra R.K., Turner J.H. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2016. – V.6. – P. 299–307.
202. Pellissier S., Dantzer C., Mondillon L., Trocme C., Gauchez A.S., Ducros V., Bonaz B. Relationship between vagal tone, cortisol, TNF-alpha, epinephrine and negative affects in Crohn's disease and irritable bowel syndrome. // *PLoS ONE.* – 2014. – V.9. – N.9. – P. 105328.
203. Potter M.R., Chen J.H., Lobban N.S., Doty R.L. Olfactory dysfunction from acute upper respiratory infections: relationship to season of onset. // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2020. – V.10. – P.706–12.
204. Rampin O., Jerome N., Saint-Albin A., Ouali C., Boue F., Meunier N., Nielsen B.L. Where is the TMT? GC-MS analyses of fox feces and behavioral responses of rats to fear-inducing odors. // *Chem Senses.* – 2018. – V.1437. – P. 105–115.
205. Raynaud A., Meunier N., Acquistapace A., Bombail V. Chronic variable stress exposure in male Wistar rats affects the first step of olfactory detection. // *Behav Brain Res.* – 2015. – V.291. – P. 36–45.
206. Rebholz H., Braun R.J., Ladage D., Knoll W., Kleber C., Hassel A.W. Loss of Olfactory Function—Early Indicator for Covid-19, Other Viral Infections and Neurodegenerative Disorders. // *Frontiers in Neurology.* – 2020. – V.11. – P. 569333

207. Reichert J.L., Schopf V. Olfactory loss and regain: lessons for neuroplasticity. // *Neuroscientist*. – 2018. – V.24. – P. 2–35.
208. Riganello F., Chatelle C., Schnakers C., Laureys S. Heart Rate Variability as an Indicator of Nociceptive Pain in Disorders of Consciousness. // *J Pain Symptom Manage*. – 2019. – V.57. – N.1. – P.47-56.
209. Robinson A.M., Kern R.C., Foster J.D., Fong K.J., Pitovski D.Z. Expression of glucocorticoid receptor mRNA and protein in the olfactory mucosa: physiologic and pathophysiologic implications. // *Laryngoscope*. – 1998. – V.108. – P. 1238–1242.
210. Rosen J.B., Asok A., Chakraborty T. The smell of fear: innate threat of 2,5-dihydro-2,4,5- trimethylthiazoline, a single molecule component of a predator odor. // *Front Neurosci*. – 2015. – V.9. – P. 292.
211. Rydzewski B., Pruszewicz A., Sulkowski W.J. Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. // *Acta Otolaryngol*. – 2000. – V.120. – P. 323–6.
212. Saeki Y. The effect of foot-bath with or without the essential oil of lavender on the autonomic nervous system: a randomized trial. // *Complement Ther Med*. – 2000. – V.8. – P. 2–7.
213. Scangas G.A., Bleier B.S. Anosmia: differential diagnosis, evaluation, and management. // *Am J Rhinol Allergy*. – 2017. – V.31. – P. 3–7.
214. Schäfer D., Lambrecht J., Radtke T., Wilhelm M., Saner H. Effect of a Tibetan herbal mixture on microvascular endothelial function, heart rate variability and biomarkers of inflammation, clotting and coagulation. *Eur. // J. Preventive Cardiol*. – 2015. – V.22. – N.8. – P. 1043–1045.
215. Schiffman S.S. Influence of medications on taste and smell. // *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. – 2018. – V.4. – P. 84–91.
216. Schiffman S.S., Clark C.M., Warwick Z.S. Gustatory and olfactory dysfunction in dementia: not specific to Alzheimer’s disease. // *Neurobiol Aging*. – 1990. – V.11. – P. 597–600.

217. Schwartz J.S., Tajudeen B.A., Kennedy D.W. Diseases of the nasal cavity. // *Handb Clin Neurol.* – 2019. – V.164. – P.285–302.
218. Sigh P., Hawkley L.C., McDade T.W., Cacioppo J.T., Masi C.M. Autonomic tone and C-reactive protein: a prospective population-based study. // *Clin. Auton. Res.* – 2009. – V.19. – N.6. – P. 367–374.
219. Simsek T., Coskun Musaoglu I., Uluat A. The effect of lidocaine and tramadol in nasal packs on pain after septoplasty. // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* – 2019. – V.276. – N.6. – P.1663-1669.
220. Slotnik B.M., Graham D.G., Laing D.G., Bell G.A. Detection of proprionic acid vapour by rats with lesions of olfactory bulb areas associated with high 2-DG uptake. // *Brain Res.* – 1987. – N.417. – P. 343-346.
221. Soares-Miranda L., Negrao C.E., Antunes-Correa L.M., Nobre T.S., Silva P., Santos R., Mota J. High levels of C-reactive protein are associated with reduced vagal modulation and low physical activity in young adults. // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* – 2012. – V.22. – N.2. – P. 278–284.
222. Soler Z.M., Hyer J.M., Karnezis T.T., Schlosser R.J. The olfactory cleft endoscopy scale correlates with olfactory metrics in patients with chronic rhinosinusitis. // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2016. – V.6. – P. 293–8.
223. Sollers J.J., Sanford T.A., Nabors-Oberg R., Anderson C.A., Thayer J.F. Examining changes in HRV in response to varying ambient temperature. // *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* – 2002. – V.21. – N.4. – P. 30–34.
224. Song C., Leonard B.E. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2005. – V.29. – P. 627–647.
225. Sorge R.E., Martin L.J., Isbester K.A., Sotocinal S.G., Rosen S., Tuttle A.H., Wieskopf J.S., Acland E.L., Dokova A., Kadoura B., Leger P., Mapplebeck J.C., McPhail M., Delaney A., Wigerblad G., Schumann A.P., Quinn T., Frasnelli J., Svensson C.I., Sternberg W.F., Mogil J.S. Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. // *Nat Methods.* – 2014. – V.11. – P. 629–623.

226. Stegelmeier A.A., van Vloten J.P., Mould R.C., Klafuric E.M., Minott J.A., Wootton S.K., et al. Myeloid cells during viral infections and inflammation. // *Viruses*. – 2019. – V.11. – P.168.
227. Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2016. – V.4. – P. 565–72.
228. Stuck B.A., Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: a systematic review. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – V.136. – P. 1460–70.
229. Sugiura M., Aiba T., Mori J., Nakai Y. An epidemiological study of postviral olfactory disorder. // *Acta Otolaryngol Suppl*. – 1998. – V.538. – P.191–6.
230. Sullender W.M. Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity. // *Clin Microbiol Rev*. – 2000. – V.13. – P.1–15.
231. Sungnak W., HCA Lung Biological Network, Huang N., Becavin C., et al. SARS-CoV-2 entry genes are most highly expressed in nasal goblet and ciliated cells within human airways. // *Nat Med*. – 2020. – V.26. – N.5. – P.681–687.
232. Suzuki M., Saito K., Min W.P., Vladau C., Toida K., Itoh H., et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. // *Laryngoscope*. – 2007. – V. 117. – P.272–7.
233. Takahashi L.K. Olfactory systems and neural circuits that modulate predator odor fear. // *Front Behav Neurosci*. – 2014. – V.8. – P. 72.
234. Takahashi T., Itoh H., Nishikawa Y., Higuchi Y., Nakamura M., Sasabayashi D., Nishiyama S., Mizukami Y., Masaoka Y., Suzuki M. Possible relation between olfaction and anxiety in healthy subjects. // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2015. – V.69. – P. 431–438.
235. Tamaki M., Tetsuya K., Tatsuya H. Aromatic effects of a Japanese citrus fruit—yuzu (*Citrus junos* Sieb. Ex Tanaka)—on psychoemotional states and autonomic nervous system activity during the menstrual cycle: a single-blind randomized controlled crossover study. // *BioPsychoSocial Medicine*. – 2016. – V.10. – P.1-11.

236. Tansuker D., Coskun B.U., Ucal Y.O., Sozen E., Erdurak C., Sakalli E. Effects of systemic immunotherapy on olfactory function in allergic rhinitis patients. // *J Craniofac Surg.* – 2014. – V.25. – P. 339–43.
237. Task Force of the European Society of Cardiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. // *Circulation.* – 1996. – V.93. – P. 1043–1065.
238. Thayer J.F., Ahs F, Fredrikson M., Sollers 3rd J.J., Wager T.D.. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2012. – V.36. – P. 747–56.
239. Thayer J.F., Sternberg E.M. Neural aspects of immunomodulation: focus on the vagus nerve. // *Brain Behav. Immun.* – 2010. – V.24. – N.8. – P. 1223–1228.
240. Torshin V.I., Kastyro I.V., Reshetov I.V., Kostyaeva M.G., Popadyuk V.I. The Relationship between P53-Positive Neurons and Dark Neurons in the Hippocampus of Rats after Surgical Interventions on the Nasal Septum. // *Doklady Biochemistry and Biophysics.* – 2022. – N.502. – P.30–35.
241. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. // *J. Clin. Investig.* – 2007. – V.117. – N.2. – P. 289–296.
242. Tracey K.J. The inflammatory reflex. // *Nature* 420 (6917), 853–859. – 2002. – V.420. – N.6917. – P. 853–859.
243. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. // *Immunity.* – 2020. – V.52. – P.910–41.
244. Van Egmond M.M.H.T., Rovers M.M., Hannink G., Hendriks C.T.M., van Heerbeek N. Septoplasty with or without concurrent turbinate surgery versus non-surgical management for nasal obstruction in adults with a deviated septum: a pragmatic, randomised controlled trial. // *Lancet.* – 2019. – V.394. – N.10195. – P. 314-321.

245. van Riel D., Verdijk R., Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. // *J Pathol.* – 2015. – V.235. – N.2. – P. 277–287.
246. Van Riezen H., Leonard B.E. Effects of psychotropic drugs on the behaviour and neurochemistry of olfactory bulbectomized rats. // *Pharmacol. Ther.* – 1990. – N. 47. – P. 21-34.
247. Vaz R.P., Cardoso A., Serrao P., Pereira P.A., Madeira M.D. Chronic stress leads to long lasting deficits in olfactory-guided behaviors, and to neuroplastic changes in the nucleus of the lateral olfactory tract. // *Horm Behav.* – 2018. – V.98. – P. 130–144.
248. Vyas A., Kim S.K., Giacomini N., Boothroyd J.C., Sapolsky R.M. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2007. – V.104. – P. 6442–6447.
249. Watanabe E., Kuchta K., Kimura M., Rauwald H.W., Kamei T., Imanishi J. Effects of bergamot (*Citrus bergamia* (Risso) Wright & Arn.) essential oil aromatherapy on mood states, parasympathetic nervous system activity, and salivary cortisol levels in 41 healthy females. // *Forsch Komplementmed.* – 2015. – V.22. – P. 43–9.
250. Watts A.M., Cripps A.W., West N.P., Cox A.J. Modulation of allergicinflammation in the nasal mucosa of allergic rhinitis sufferers with topical pharmaceutical agents. // *Front Pharmacol.* – 2019. – V.10. – P. 294.
251. Weiss J.M. Psychological factors in stress and disease. // *Sci Am.* – 1972. – V.226. – P. 104–113.
252. Welge-Lussen A., Wolfensberger M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. // *Adv Otorhinolaryngol.* – 2006. – V.63. – P. 125–32.
253. Wilson D.A., Best A.R., Sullivan R.M. Plasticity in the olfactory system: lessons for the neurobiology of memory. // *Neuroscientist.* – 2004. – V.10. – P. 513–524.

254. Woodward M.R., Amrutkar C.V., Shah H.C., Benedict R.H., Rajakrishnan S., Doody R.S., et al. Validation of olfactory deficit as a biomarker of Alzheimer disease. // *Neurol Clin Pract.* – 2017. – V.7. – P. 5–14.
255. Worth A.R., Lymbery A.J., Thompson R.C. Adaptive host manipulation by *Toxoplasma gondii*: fact or fiction? // *Trends Parasitol.* – 2013. – V.29. – P. 150–155.
256. Wyatt T.D. Introduction to Chemical Signaling in Vertebrates and Invertebrates, in: Mucignat Caretta, C. (Ed.), *Neurobiology of Chemical Communication*, Boca Raton (FL). – 2014.
257. Wyatt T.D. Pheromones. // *Curr Biol.* – 2017. – V.27. – P.739-743.
258. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2020. – V. 10. – P.806–13.
259. Yashavantha Rao H.C., Jayabaskaran C. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID 19 patients. // *J Med Virol.* – 2020. – V.92. –P.786–90.
260. Yeh E.A., Collins A., Cohen M.E., Duffner P.K., Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. // *Pediatrics.* – 2004. – V.113. – N.1. – P. 73–6.
261. Ylikoski J., Markkanen M., Mäkitie A., Pathophysiology of the COVID-19 – entry to the CNS through the nose. // *Acta Oto-Laryngologica.* – 2020. – V.140. – N.10. – P.886-889
262. Young L.C., Roediger M.P., Grandits G., Baker J., Somboonwit C., Williams I., Soliman E.Z. Relationship between inflammatory and coagulation biomarkers and cardiac autonomic function in HIV-infected individuals. // *Biomarkers Med.* – 2014. – V.8. – N.9. – P. 1073–1083.
263. Yousem D.M., Geckle R.J., Bilker W.B., Doty R.L. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. // *Ann N Y Acad Sci.* – 1998. – V.855. – P. 546–55.

264. Zanusso G., Ferrari S., Cardone F., Zampieri P., Gelati M., Fiorini M., et al. Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic creutzfeldt-jakob disease. // *N Engl J Med.* – 2003. – V. 348. – P.711–9.
265. Ziegler C., Allon S.J., Nyquist S.K., et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues. // *Cell.* – 2020.