

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ОБОНЯТЕЛЬНУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА

© 2018 г. Е.В. Бигдай*, Е.А. Безгачева*, В.О. Самойлов*, Ю.Н. Королёв**

*Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

**Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения РАН,
685000, г. Магадан, пр. К. Маркса, 24

E-mail: bigday50@mail.ru

Поступила в редакцию 15.03.18 г.

Изучено влияние гипоксической гипоксии на обонятельную чувствительность человека. Исследовали обонятельные пороги обнаружения *n*-бутанола при дыхании гипоксической газовой смесью добровольцами мужского пола в возрасте 18–20 лет, не имевшими ЛОР-заболеваний, малоустойчивых к гипоксии. Для создания гипоксической гипоксии участникам исследований предлагалось дышать газовой смесью, содержащей 10,5% кислорода. Содержание кислорода в крови контролировали по уровню насыщения гемоглобина кислородом, который определяли посредством цифрового портативного пульсоксиметра Nonin 9843 (США). Результаты наших исследований показали, что при низком содержании O₂ во вдыхаемом воздухе обонятельные пороги обнаружения *n*-бутанола увеличивались ($p \leq 0,01$). Следовательно, при гипоксической гипоксии чувствительность рецепторного органа обоняния человека становится ниже.

Ключевые слова: гипоксическая гипоксия, обоняние, обонятельные пороги обнаружения, тестирование обоняния.

Обоняние является уникальной сенсорной системой человека и животных. Эта единственная сенсорная система обеспечивается прямыми кортикальными проекциями без таламического переключения. Только в этом участке мозга продолжается нейрогенез [1].

Обонятельные сигналы обеспечивают формирование о присутствии в окружающей среде определенных химических соединений, выполняют сигнальную функцию: пищевую, половую, охранительную, ориентировочную. Хорошо известно влияние запахов на эмоциональное состояние и работоспособность человека, что объясняется тесной связью центральных обонятельных образований со стволом мозга [2]. Обоняние играет важную и сохраняющую жизнь роль для людей во всех возрастных группах. Поэтому сохранение обонятельной функции необходимо для личной гигиены, общественной жизни, безопасности и выживания.

Однако обоняние ухудшается при различных заболеваниях. Обонятельная дисфункция возникает у больных острым риносинуситом [2]. Способность идентифицировать запахи изменяется при глаукоме [3].

Обонятельная дисфункция наблюдается при ряде психиатрических заболеваний, включая сезонное аффективное расстройство, расстрой-

ства настроения, панические расстройства, нервную анорексию и психозы. При этом ухудшается способность к идентификации, распознаванию и дискриминации запахов [4].

Обоняние нарушается при шизофрении. По мнению авторов работы [5], обонятельные аномалии могут быть маркером психиатрических заболеваний, обеспечивая возможность для дифференциальной диагностики. Было предложено [6,7], что дефицит обоняния при шизофрении обуславливается увеличением в обонятельном эпителии числа незрелых рецепторных клеток, не способных к восприятию адекватного пахучего стимула, сопряженным с аномальным функционированием внутриклеточной сигнальной системы цАМФ, и значительным уменьшением объема обонятельной луковицы.

Существуют возрастные нарушения обоняния. Проблемы, связанные с запоминанием и обнаружением запахов, могут быть ранним признаком когнитивных нарушений и слабоумия у пожилых людей. В экспериментах на крысах было показано, что дефицит обучения, связанный с возрастом, может быть результатом возрастной дисфункции орбито-фронтальной коры, а также гиппокампа [8].

Связь дефицита обоняния с расстройствами когнитивных функций обнаруживается при та-

ких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Следует отметить, что нарушение обоняния у пациентов предшествует клиническим проявлениям нейродегенеративных заболеваний [1,9,10] и является маркером для ранней и дифференциальной диагностики этих расстройств [4].

Обоняние нарушается при неблагоприятных воздействиях окружающей среды, например из-за вдыхания дыма при сгорании дизельного топлива или других материалов [11]. Обонятельная функция страдает при травматическом повреждении головного мозга [12].

Одной из причин этих заболеваний является гипоксия [13–17]. Церебральная гипоксия включает метаболические, когнитивные и дегенеративные изменения в мозге, а также в периферических клетках, таких как фибробласты и обонятельные клетки [18].

Гипоксическое состояние в тканях возникает при различных условиях, например, при вдыхании окиси углерода [19]. В опытах на крысах, вдыхающих СО, показано, что в обонятельной луковице этих животных наблюдается рост воспалительных медиаторов и увеличение апоптоза, который сопрягается с увеличением проницаемости сосудов и отеком тканей, что вносит вклад в повреждение обонятельной луковицы после ингаляции дыма. Из этого следует, что обонятельная луковица уязвима к действию дыма при его вдыхании [11].

Таким образом, обонятельная система может повреждаться при низком содержании O_2 в окружающей среде. Она повреждается уже в утробе матери, находящейся в условиях низкого парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе, или при перинатальных аноксических состояниях в родах [5]. Влияние гипоксии на обоняние при внутриутробном развитии было показано при исследованиях, проводимых на кроликах [21]. При гипоксии в утробе крольчихи у новорожденных крольчат нарушаются поведенческие реакции на обонятельный стимул, которые коррелируют с функциональными и структурными аномалиями в обонятельном эпителии: уменьшается количество зрелых обонятельных рецепторных клеток и общее количество клеток в эпителии, а сам эпителий утолщается. Эти морфологические изменения сопровождаются снижением функциональной активности обонятельных клеток в ответ на ольфакторную стимуляцию. Таким образом, гипоксия на раннем эмбриональном этапе приводит к аномалиям развития обонятельной системы как в рецепторном аппарате, так и в центральных отделах обонятельного анализатора (в форми-

ровании гломерулярной структуры в обонятельной луковице и распознавании запахов) [21].

Однако исследования влияния гипоксии на обоняние человека малочисленны. В частности, к ним относятся работы, проводимые в условиях высокогорья [22,23]. Авторы показали, что на высотах 3500 и 5800 м над уровнем моря у людей снижаются обонятельные пороги. Вместе с тем, по мнению авторов, результат обуславливался не только уменьшением концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, но и изменениями температуры, влажности, давления и т.д. на большой высоте.

Обращает на себя внимание работа [24], в которой содержится ряд аргументов в пользу вовлечения оксидативного стресса в ослабление обоняния при гипоксии у человека. Однако автор судит об этом опосредованно – по повышению при старении клеточных отложений липофусцина, окисленного протеинсодержащего пигмента, который наблюдают в обонятельном эпителии на моделях стареющих крыс, а также по 3-нитротиразинового индексу протеинового окисления у пациентов с болезнью Альцгеймера, который повышен в обонятельных клетках. В обонятельной луковице пожилых людей оксидативный стресс доказывается высокими уровнями липофусцина и наличием множественной микроглии.

С другой стороны, накапливаются исследования о влиянии гипоксии на обоняние, проводимые на уровне клеток. Однако результаты экспериментов, проводимых в классических условиях для клеточных культур, имитирующих содержание 21% O_2 , не характеризуют физиологическое состояние клеток [25].

Поэтому целью нашего исследования было изучение влияния гипоксической гипоксии на обонятельную чувствительность человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах мы воспроизводили острую гипоксическую гипоксию. В отличие от хронической, в этом случае испытуемые подвергались значительному гипоксическому воздействию (10,5% содержанию O_2 во вдыхаемой газовой смеси) в течение нескольких минут.

Влияние гипоксии на обоняние оценивали по изменению остроты обоняния или пороговой чувствительности обнаружения (т.е. способности обнаруживать слабые концентрации запахов). Дефицит остроты обоняния, как считают, отражает ухудшение в периферическом отделе обонятельного анализатора. При поражениях орбито-фронтальной коры или дорзо-медиального ядра таламуса, например, возникает де-

Таблица 1. Соответствие номера пробирки и концентрации раствора *n*-бутанола в ней

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

фицит идентификации запахов, но острота обоняния остается интактной [7].

В нашем исследовании участвовали 34 добровольца мужского пола в возрасте 18–20 лет. Все участники находились в комфортном, хорошо проветриваемом помещении. К исследованию допускались испытуемые, не имеющие острых или хронических заболеваний ЛОР органов и с низкой устойчивостью к гипоксии. Кроме того, всем подходящим по условиям исследования добровольцам предлагалось подписать информированное согласие на участие. В результате отбора к исследованию было допущено 20 человек. Всем участникам испытания, а также экспериментатору запрещалось использовать парфюмерные средства, за 45 мин до начала эксперимента принимать пищу, курить и пить любую жидкость, кроме воды.

В качестве одоранта был выбран *n*-бутанол [23,26,27]. Его разбавляли в дистиллированной воде, начиная с концентрации 1 мМ (пробирка № 1) с каждым последующим трехкратным разбавлением (пробирки № 2 – № 12). В табл. 1 представлено соответствие номера пробирки и концентрации раствора *n*-бутанола в ней. Номера пробирок с одорантом при проведении исследования были закрыты от испытуемого.

В работе сначала были определены обонятельные пороги обнаружения без гипоксии. Для этого использовали следующий алгоритм действий. Вначале добровольцу предлагалось по-

чувствовать запах в пробирке с самой высокой концентрацией *n*-бутанола. Если ответ был положительным, то через одну–две минуты с перерывом 30–45 с испытуемому предъявляли пробирки в порядке возрастания концентрации *n*-бутанола, начиная с самой низкой. Для этого открытую пробирку подносили участнику исследования на 3–5 с на расстояние 1 см от носа. Задача испытуемого заключалась в том, чтобы сообщить, в какой из предъявляемых пробирок он почувствовал запах. Далее для подтверждения установленных порогов исследование повторяли. Пороговой концентрацией считали минимальную концентрацию одоранта, которую испытуемый определил в трех предъявлениях.

Затем исследования повторили при вдыхании гипоксической газовой смеси, которую создавали с помощью дыхательного тренажера «Эверест-2» (ООО «КЛИМБИ», Россия). Он позволял количественно оценивать концентрацию кислорода, регулировать ее в гипоксической смеси от 9,0 до 16,0% и поддерживать постоянный уровень O_2 (10,5%) во вдыхаемой газовой смеси.

При исследовании влияния гипоксии на обонятельную чувствительность добровольец дышал ртом через загубник, а его нос закрывали носовым зажимом. Время, в течение которого подавался воздух с пониженным содержанием O_2 до предъявления пробирки, определялось уровнем насыщения гемоглобина кислородом. Для этого использовали цифровой портативный пульсоксиметр Nonin 9843 (Nonin Medical Inc., США). Если время падения уровня насыщения гемоглобина кислородом до 90% не превышало 5 мин, испытуемого относили к группе слабо устойчивых к гипоксии, в противном случае участник был отнесен к группе с высокой устойчивостью к гипоксии и не допускался к исследованию.

Мы считали, что состояние гипоксии (SpO_2) у испытуемых наступало при 90%-м кислородном насыщении гемоглобина. С этого момента начинали этап определения порогов обнаружения обонятельного стимула. На выдохе с участника исследования снимали носовой зажим, к моменту вдоха предъявлялась пробирка с раствором одоранта на 3–5 с, после чего нос снова закрывался зажимом. Процедуру начинали с концентрации *n*-бутанола в три раза меньшей той, которая была определена как обонятельный порог обнаружения в отсутствие гипоксии. Если испытуемый не ощущал запаха, то ему предъявляли пробирку с более высокой концентрацией *n*-бутанола. Испытание продолжалось не более 15 мин.

Таблица 2. Результаты определения обонятельных порогов обнаружения у 20 добровольцев до и в условиях гипоксической гипоксии

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
P_0	7	9	6	5	5	4	3	4	5	5	4	4	6	6	4	5	7	5	4	7
P	5	5	4	5	5	2	2	2	4	4	2	3	5	4	2	5	6	4	3	5
ΔP	-2	-4	-2	0	0	-2	-1	-2	-1	-1	-2	-1	-1	-2	-2	0	-1	-1	-1	-2

Примечание: P_0 – номер пробирки, характеризующей обонятельный порог обнаружения при дыхании атмосферным воздухом, P – номер пробирки, характеризующей обонятельный порог обнаружения при дыхании гипоксической смесью, ΔP – изменение чувствительности обонятельного анализатора у испытуемых, выраженное в разнице номеров пробирок.

Математический анализ результатов проводили с использованием пакета статистических программ OriginPro 8.0 (Origin Lab Corporation, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что у 85% испытуемых при гипоксии обонятельный порог возрастал (табл. 2). При этом в 40% случаях он выявлялся при увеличении пороговой концентрации *n*-бутанола в три раза ($n = 8$), в 40% случаев – в девять раз ($n = 8$) и в 5% ($n = 1$) – примерно на два порядка.

На рис. 1 представлены графики повышения порогов обнаружения *n*-бутанола при изменении уровня сатурации у некоторых испытуемых. Для того чтобы нормировать полученные данные и представить усредненные результаты изменения обонятельной чувствительности в зависимости от уровня кислородного насыщения гемоглобина (рис. 2), исходную чувствительность (т.е. при $SpO_2 = 100\%$) для всех испытуемых приравнивали к единице. Как видно, при низкой концентрации O_2 во вдыхаемой смеси пороги обнаружения одоранта увеличивались. Следовательно, при создании гипоксической гипоксии в наших экспериментах чув-

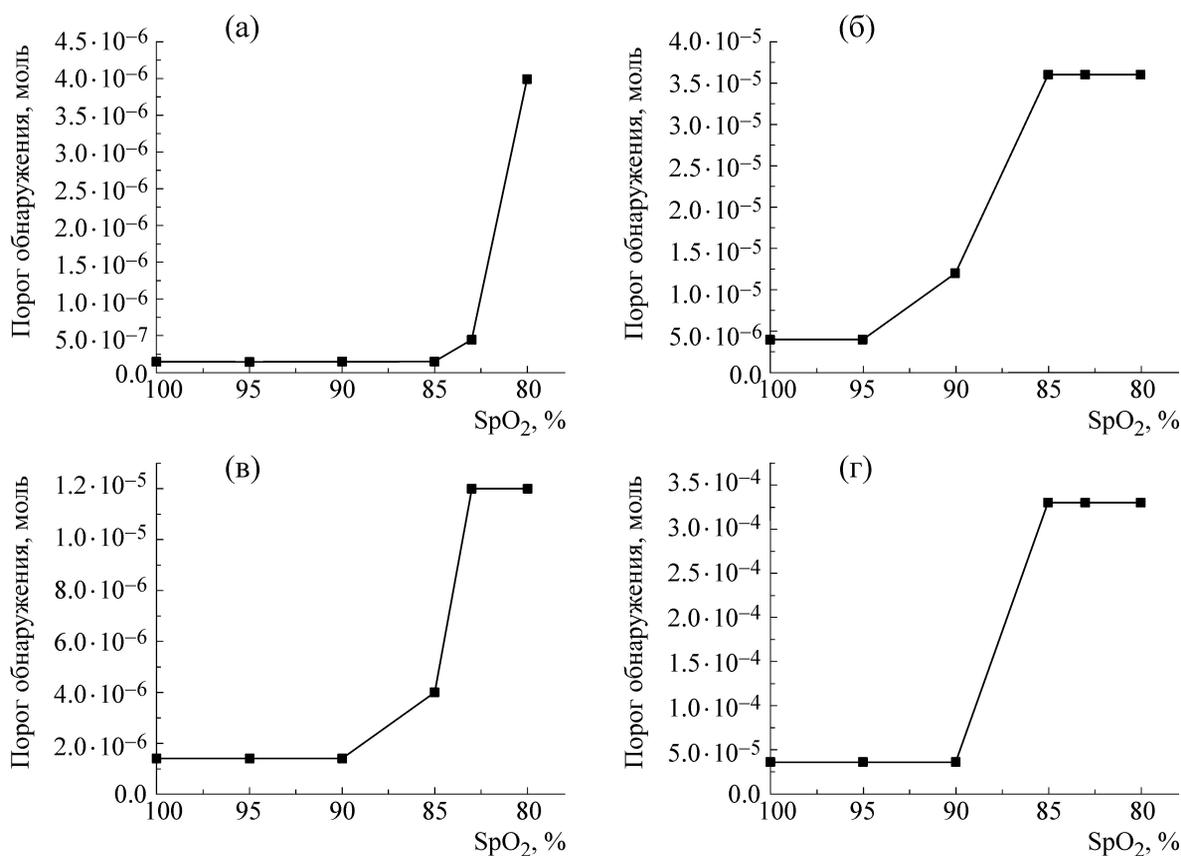


Рис. 1. (а)–(г) – Зависимости порогов обнаружения *n*-бутанола от насыщения крови кислородом для некоторых испытуемых, $n = 4$.

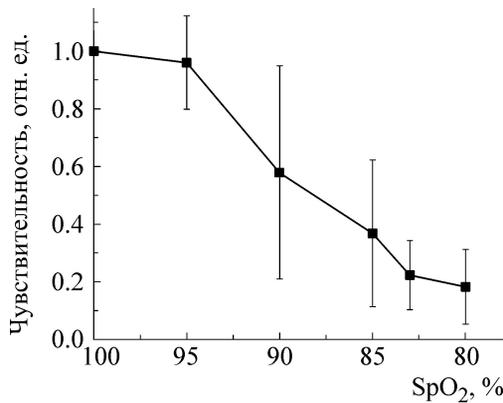


Рис. 2. Зависимость чувствительности обонятельного анализатора к *n*-бутанолу от уровня насыщения гемоглобина кислородом у добровольцев (среднее значение \pm стандартное отклонение, $n = 17$).

ствительность обонятельного анализатора уменьшалась.

Обработка информации о запахе начинается в обонятельном эпителии, где расположены сенсорные нейроны. Считается, что дефицит остроты обоняния отражает нарушение переработки информации, возникающий на уровне обонятельных клеток. Это мнение базируется на данных, которые описали изменения навыков по идентификации запахов с сохранением способности определять пороги их обнаружения у пациентов с поражением орбитофронтальной коры или дорсомедиального ядра таламуса [4].

Можно предположить, что при гипоксии в первую очередь страдают рецепторные клетки обонятельного эпителия, представляющие собой нейроны, у которых аксон направляется в обонятельную луковицу. Дендрит простирается к апикальной поверхности обонятельного эпителия и заканчивается обонятельной булавой, увенчанной обонятельными жгутиками, в мембране которых сосредоточены механизмы обонятельной трансдукции. Жгутики выполняют двойную сенсорную функцию, химическую и механическую [28], вместе они вносят вклад в высокую чувствительность обонятельного анализатора.

Обе эти функции нуждаются в достаточном обеспечении кислородом, который, вероятно, под действием градиента напряжения O₂ между обонятельной слизью и цитозолем обонятельных жгутиков непосредственно поступает в жгутики, которые погружены в нее. Надо отметить, что для их механической активности обеспечение энергией требуется как в отсутствие пахучего стимула, так и при его воздействии [29].

Источником энергии для двигательной и хемосенсорной функции обонятельных жгути-

ков служит АТФ. Поскольку окислительное фосфорилирование в митохондриях обеспечивает более 95% общего АТФ в клетках, плотность митохондрий и активность их синтезирующих энергию ферментов должны точно отражать нормальный уровень метаболической потребности клетки или ее составляющих частей. При увеличении использования энергии при механической или хемосенсорной активности жгутиков требуется увеличение либо количества митохондрий, либо количества ферментов дыхательной цепи, или увеличение их обоих. Действительно, дистальные сегменты дендритов часто содержат многочисленные митохондрии [30].

Показано, что митохондрии концентрируются в обонятельной булаве при реакции на стимул. Митохондрии в настоящее время рассматривают как потенциальные сайты кислородного восприятия, которые могут обладать универсальной чувствительностью к гипоксии [31,32]. Вероятно, при гипоксии в обонятельной булаве либо уменьшается количество митохондрий, либо ухудшается их функциональная активность, приводя к снижению доступности энергии для клеток.

Поэтому ограничение подачи O₂ в обонятельную выстилку при гипоксии может оказывать разрушительное воздействие на функцию рецепторных клеток [32]. Но, как известно, именно в обонятельных жгутиках сосредоточены молекулярные механизмы обонятельной трансдукции. В результате чувствительность обонятельных клеток может ослабевать и даже исчезать. Такие реакции были показаны при ингибировании клеточного дыхания в изолированном обонятельном эпителии земноводных. Гипоксия вызывала нарушение как хемосенсорной, так и механической функций обонятельных жгутиков. Одновременное влияние на обе эти функции, вероятно, усиливает неблагоприятное действие гипоксии на обоняние [33].

Недостаток АТФ в обонятельных клетках при гипоксии может, вероятно, влиять на два пути, вовлекающихся в механизм высокой остроты обоняния. С одной стороны, недостаток O₂ может вызывать снижение синтеза концентрации цАМФ, основного компонента внутриклеточной сигнальной системы, обеспечивающего хемосенсорную функцию обонятельных жгутиков [34]. В результате этого будут нарушаться механизмы обонятельной трансдукции, сосредоточенные в них, и снижаться острота обоняния. Можно предположить, что и в наших исследованиях гипоксическая гипоксия влияла на механизмы обонятельной трансдукции, вы-

зывая увеличение порогов обнаружения *n*-бутанола.

Другой мишенью влияния гипоксии на обонятельную чувствительность может быть механическая активность жгутиков, также обеспечивающая высокую остроту обоняния. Дело в том, что обонятельные жгутики подвижны без стимуляции пахучим веществом (в «покое»). В результате этого в их мембране активируется механочувствительная аденилатциклаза, повышающая в «покое» содержание цАМФ до 0,1–0,3 мкМ, которое увеличивается при действии обонятельного стимула. Такой механизм усиления позволяет обонятельным клеткам обладать более высокой чувствительностью к адекватному раздражителю [28]. Возможно, влияние гипоксии на двигательную активность обонятельных жгутиков в обонятельном эпителии испытуемых приводило к снижению чувствительности к *n*-бутанолу в наших исследованиях.

Из анализа литературных данных следует, что центральное место в механизмах, которые лежат в основе срочных быстрых физиологических реакций на изменения содержания O_2 , занимает регуляция ионных каналов, функционирующих как сенсоры O_2 в клетках. К ним относятся Ca^{2+} -каналы L-типа, которые ингибируются гипоксией [31].

К числу ионных каналов, регулируемых уровнем кислорода, причисляют также группу TRP катионных каналов. Полагают, что эти кислородные сенсоры играют ключевую роль в молекулярных механизмах, лежащих в основе O_2 -чувствующей способности хеморецепторных клеток, локализованных повсеместно в различных тканях и органах, в том числе и в обонятельном эпителии [35].

В наших экспериментах на обонятельном эпителии земноводных было показано, что эти оба типа ионных каналов вовлекаются в двигательную активность обонятельных жгутиков. Их ингибирование в жгутиковой мембране при гипоксии, вероятно, будет снижать или прекращать цилиарные движения [28].

Можно предположить, что и этот путь вовлекается при гипоксии в уменьшение чувствительности к *n*-бутанолу, которое мы наблюдали в наших исследованиях.

Анализ полученных нами результатов выявил, что при дыхании гипоксической смесью скорость повышения порогов обнаружения *n*-бутанола при изменении уровня сатурации была различной у испытуемых (рис. 1). При этом наиболее значительный разброс данных в показателях чувствительности обонятельного анализатора наблюдался при уровне $SpO_2 = 90\%$.

При достижении $SpO_2 = 85\text{--}80\%$ наблюдалось значительное сужение диапазона распределения чувствительности у испытуемых, а среднее значение уменьшилось примерно в пять раз. Вероятно, этот разброс данных обуславливается различной чувствительностью добровольцев к гипоксии, а также исходной чувствительностью к *n*-бутанолу у добровольцев, поскольку эти пороги различались и вне действия гипоксии (табл. 2).

Можно предположить, что определенный вклад в индивидуальную чувствительность обоняния к одоранту могут вносить индивидуальные различия в площади обонятельного эпителия, плотности обонятельных клеток или количества обонятельных жгутиков на них, а также в плотности молекулярных рецепторов, чувствительных к *n*-бутанолу.

Разброс данных при гипоксии может обуславливаться индивидуальными различиями в плотности капилляров, находящихся под базальной мембраной, скорости кровотока и в уровне гемоглобина в крови испытуемых. Это предположение доказывается экспериментами по измерению напряжения кислорода в мозге млекопитающих [32]. Авторы показали, что этот параметр гетерогенен в различных слоях одной и той же области мозга. При этом в любой данной точке ткани напряжение кислорода в интерстиции зависит от расстояния до сосудов, напряжения кислорода в этих сосудах, коэффициента локальной диффузии и локальной скорости потребления кислорода.

По мнению авторов работы [32], не существует «характерного кислородного напряжения» в ткани. Оно связано с наличием гетерогенной популяции капилляров, в которой имеется широкий спектр оксигенации эритроцитов. Оксигенация эритроцитов определяет тканевое напряжение кислорода.

Следовательно, согласно полученным данным, при снижении концентрации кислорода в окружающей среде до 10,5% увеличиваются пороги обнаружения *n*-бутанола. Это свидетельствует о снижении чувствительности и об ухудшении функции рецепторного эпителия человека в условиях гипоксической гипоксии ($p \leq 0,01$).

Таким образом, в наших исследованиях установлено снижение остроты обоняния при гипоксической гипоксии. Оно, по-видимому, обуславливается нарушением механизмов восприятия запаха обонятельными клетками при гипоксии за счет ослабления функционирования митохондрий, уменьшения содержания АТФ, необходимого для обеспечения энергией всех

механизмов восприятия запаха: ионных каналов, открываемых вторичными посредниками, активного транспорта ионов, двигательной активности обонятельных жгутиков, как без стимуляции одорантами, так и под действием пахучего стимула.

ВЫВОДЫ

Под влиянием гипоксической гипоксии обонятельная чувствительность у человека снижается, что может обуславливаться ослаблением функционального состояния митохондрий обонятельных клеток, снижением клеточного дыхания, а следовательно, и метаболизма за счет уменьшения поступления кислорода из обонятельной слизи в цитозоль рецепторных клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. M. Zou, D. Lu, L. P. Liu, et al., *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **12**, 869 (2016).
2. Д. М. Савватеева и А. С. Лопатин, *Рос. ринология* **2**, 8 (2010).
3. M. Mozaffarieh, D. Hauenstein, A. Schoetzau, et al., *Mol. Vis.* **16**, 506. (2010).
4. B. Atanasova, J. Graux, W. El Hage, et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.* **32** (7), 1315 (2008).
5. B. I. Turetsky, C. G. Hahn, K. Borgmann-Winter, et al., *Schizophr. Bull.* **35** (6), 1117 (2009).
6. S. E. Arnold, L. Y. Han, P. J. Moberg, et al., *Archives of general psychiatry* **58** (9), 829 (2001).
7. B. I. Turetsky and P. J. Moberg, *Am. J. Psychiatry* **166** (2), 226 (2009).
8. P. E. Gilbert, E. Pirogovsky, A. M. Brushfield, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1170** (1), 718 (2009).
9. C. Hawkes, *Taste and Smell* (Karger Publishers) **63**, 133 (2006).
10. C. H. Hawkes and B.C. Shephard, *Lancet* **341**, 435 (1993).
11. Y. Y. Zou, Y. Yuan, E. M. Kan, et al., *J. Neuroinflammation* **11** (1), 176 (2014).
12. W. Zhao, L. Ho, M. Varghese, et al., *J. Alzheimer's Dis.* **34** (2), 417 (2013).
13. T. Acker and H. Acker, *J. Exp. Biol.* **207** (18), 3171 (2004).
14. C. Peers, H. A. Pearson, and J. P. Boyle, *Essays in biochemistry* **43**, 153 (2007).
15. G. J. Chen, J. Xu, S. A. Lahousse, et al., *J. Alzheimer's Dis.* **5** (3), 209 (2003).
16. X. Zhang and W. Le, *Exp. Neurol.* **223** (2), 299 (2010).
17. P. Grammas, D. Tripathy, A. Sanchez, et al., *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **4** (6), 616 (2011).
18. F. M. LaFerla, *Nat. Rev. Neurosci.* **3** (11), 862 (2002).
19. C. P. Lo, S. Y. Chen, K. W. Lee, et al., *Am. J. Roentgenol.* **189** (4), 205 (2007).
20. K. Bleyemehl, A. Pérez-Gómez, M. Omura, et al., *Neuron* **92** (6), 1196 (2016).
21. A. Drobyshvsky, L. Yu, Y. Yang, et al., *Exp. Neurol.* **237** (2), 427 (2012).
22. A. Altundap, M. Salihoglu, M. Çayönü, et al., *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* **271** (3), 615 (2014).
23. R. Ruffini, C. Di Giulio, V. Verratti, et al., in *Neurotransmitter Interactions and Cognitive Function*, (Springer, Cham., 2014), pp. 19–22.
24. R. A. Vaishnav, PhD Thesis (University of Kentucky, 2007).
25. A. Carreau, B. E. Hafny-Rahbi, A. Matejuk, et al., *J. Cell. Mol. Med.* **15** (6), 1239 (2011).
26. T. Hummel, B. Sekinger, S. R. Wolf, et al., *Chem. Senses* **22** (1), 39 (1997).
27. W. S. Cain and M. D. Rabin, *Chem. Senses* **14** (4), 479 (1989).
28. Е. В. Бигдай, Д. К. Фуфачев, П. Р. Петров и др., *Биофизика*, **62** (2), 311 (2017).
29. Я. Н. Руденко, Е. В. Бигдай и В. О. Самойлов, *Биофизика* **52** (1), 88 (2007).
30. M. Erecińska and I. A. Silver, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **9** (1), 2 (1989).
31. N. S. Chandel and P. T. Schumacker, *J. Appl. Physiol.* **88** (5), 1880 (2000).
32. D. G. Lyons, A. Parpaleix, M. Roche, et al., *eLife* **5** (2016).
33. Е. В. Бигдай, В. О. Самойлов, Я. Н. Руденко и др., *Биофизика* **53** (6), 997 (2008).
34. Е. В. Бигдай и В. О. Самойлов, *Журн. эволюц. биохимии и физиологии* **40** (2), 112 (2004).
35. Y. Mori, N. Takahashi, O. K. Polat, et al., *Pflügers Arch.* **468** (1), 85 (2016).

Influence of Hypoxic Hypoxia on Olfactory Sensitivity in Humans

E.V. Bigdaj*, E.A. Bezgacheva*, V.O. Samojlov*, and Y.N. Korolyev**

**Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034 Russia*

***Scientific Research Center "Arktika", Far East Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. K. Marksa 24, Magadan, 685000 Russia*

The present study examined the influence of hypoxic hypoxia on the olfactory sensitivity in humans. Olfactory detection thresholds for *n*-butanol were studied when the subjects (male volunteers aged 18 to 20 years, without ear, nose or throat diseases, with low tolerance to hypoxia) breathed a hypoxic gas mixture. To mimic hypoxic hypoxia, participants were asked to breathe a gas mixture containing 10.5% oxygen. Oxygen level in the blood was controlled by the degree of hemoglobin oxygenation measured with the Nonin 9843 digital portable pulse oximeter (USA). Results of our study have shown that with low fraction of inspired oxygen the olfactory detection thresholds for *n*-butanol increased ($p \leq 0.01$). Therefore, in the case of hypoxic hypoxia a human olfactory receptor becomes less sensitive.

Keywords: hypoxic hypoxia, olfaction, olfactory detection thresholds, olfactory testing