

Хрипач Л.В.¹, Князева Т.Д.¹, Андриюшин И.Б.², Бударина О.В.³

Биохимические и иммунологические индикаторы чувствительности людей к запахам в модельных ольфактометрических исследованиях

¹ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»
Федерального медико-биологического агентства России, 119121, Москва, Россия;

²АО «Микрон», 124460, Москва, Россия;

³ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Метод динамической ольфактометрии с участием команды людей-панелистов был разработан для количественной оценки концентрации запаха в натурных пробах атмосферного воздуха и модельных образцах.

Цель работы — в модельном ольфактометрическом исследовании выбросов предприятий пищевой промышленности оценить информативность биохимических и иммунологических показателей слюны как возможных маркеров остроты обоняния человека.

Материалы и методы. Экспериментальная часть работы построена на использовании ольфактометра ECOMA T08, трёх пищевых одорантов с запахами апельсина, коньяка и кофе, стандартных методов оценки цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, sIgA, NAG, α-амилазы и интенсивности ЛЗХЛ в пробах смешанной слюны. К исследованию были привлечены десять прошедших тестирование по n-бутанолу панелистов.

Результаты. Разработан алгоритм предобработки ольфактометрических данных, оптимальный для корреляционного анализа с молекулярными показателями слюны. Показано, что среди семи изученных маркеров слюны есть только один, ассоциированный с остротой обоняния человека в корреляционном тесте Спирмена: содержание ИЛ-8 ($R = -0,392$; $p = 0,032$ с порогом ощущения запаха и близкие к достоверным положительные связи с его воспринимаемой интенсивностью в объединённой матрице данных; $N = 30$). Расположение экспериментальных точек на соответствующих графиках позволяет предположить, что у здоровых людей с более острым обонянием имеются более гибкие механизмы выброса ИЛ-8 в ответ на провоцирующие изменения в составе микрофлоры полости рта, что ведёт к быстрому привлечению нейтрофилов из крови, снижению бактериальной колонизации и более эффективному связыванию молекул одоранта с обонятельными рецепторами в надэпителиальном мукозном слое.

Ограничения исследования. Небольшие размеры выборок, хотя и соответствующие практическим целям Европейского стандарта EN 13725.

Заключение. Метод динамической ольфактометрии, созданный как практический инструмент для оценки концентрации запаха в атмосферном воздухе, может также использоваться для изучения молекулярных механизмов обоняния.

Ключевые слова: динамическая ольфактометрия; пищевые ароматизаторы; смешанная слюна; интерлейкины; N-ацетилглюкозаминидаза; α-амилаза; люминол-зависимая хемилюминесценция; секреторный IgA

Соблюдение этических стандартов. На проведение исследований было получено согласие локального этического комитета ФГБУ «ЦСП» ФМБА России (протокол № 3 от 17.08.2020 г.). Все участники дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Андриюшин И.Б., Бударина О.В. Биохимические и иммунологические индикаторы чувствительности людей к запахам в модельных ольфактометрических исследованиях. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(12): 1618–1626. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-12-1618-1626>
<https://elibrary.ru/wxkoam>

Для корреспонденции: Хрипач Людмила Васильевна, e-mail: LKhripach@cspfmba.ru

Участие авторов: Хрипач Л.В. — концепция и дизайн исследования, определение биохимических и иммунологических показателей, написание текста; Князева Т.Д. — определение биохимических и иммунологических показателей; Андриюшин И.Б. — проведение ольфактометрии; Бударина О.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование проведено в рамках выполнения Госзадания ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Поступила: 16.10.2025 / Поступила после доработки: 19.11.2025 / Принята к печати: 02.12.2025 / Опубликовано: 15.01.2026

Lyudmila V. Khripach¹, Tatiana D. Knyazeva¹, Ilya B. Andryushin², Olga V. Budarina³

Biochemical and immunological indicators of human sensitivity to odors in model olfactometric studies

¹Centre for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency, Moscow, 119121, Russian Federation;

²AO "Micron", Moscow, 124460, Russian Federation;

³Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Dynamic olfactometry, with participation of a team of human panelists as sensors, was developed to quantify odor concentrations in samples of atmospheric air and model mixtures.

The aim of the work is to evaluate the informativity of a number of salivary biochemical and immunological parameters as possible markers of human olfactory acuity in model olfactometric study of emissions from food industry enterprises.

Materials and methods. Experimental study is based on the use of ECOMA T08 olfactometer, three food odorants with odors of orange, cognac and coffee, 10 panelists tested with n-butanol, standard methods for assessing cytokines IL-1β, IL-6, IL-8, sIgA, NAG, α-amylase, intensity of luminol-enhanced chemiluminescence in the samples of mixed saliva of the participants

Results. An algorithm has been developed for the preprocessing of olfactometric data, optimal for their correlation analysis with saliva molecular parameters. Among 7 saliva markers under study, there is shown only one to be associated with human olfactory acuity in Spearman's correlation test — IL-8 content

($R = -0.392$; $p = 0.032$ with odor thresholds and close to reliable positive associations with perceived odor intensity in combined data matrix, $N = 30$). Peculiarities of the scatterplot «odor thresholds/IL-8» suggest healthy persons with a sharper sense of smell to have more flexible mechanisms for releasing IL-8 in response to provoking changes in oral microbes, and this chemotactic signal, in turn, leads to timely attraction of blood neutrophils, reducing bacterial colonization and thickness of supraepithelial mucus, and so to more efficient binding of odorant molecules with olfactory receptors.

Limitations. Small sample sizes, although they correspond to the practical purposes of the European standard EN 13725.

Conclusion. The data obtained indicate that dynamic olfactometry, created as a practical tool for assessing odor concentrations in atmospheric air, can also be used to study the molecular mechanisms of olfaction.

Keywords: olfactometry; food odorants; mixed saliva; interleukins; *N*-acetyl glucosaminidase; α -amylase; luminol-enhanced chemiluminescence; sIgA

Compliance with ethical standards. The consent of the Local Ethics Committee of the Centre for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency of Russia was obtained for conducting of the research involving human participants (Protocol No. 3 of 08/17/2020). All participants gave informed voluntary written consent to participate in the study.

For citation: Khripach L.V., Knyazeva T.D., Andryushin I.B., Budarina O.V. Biochemical and immunological indicators of human sensitivity to odors in model olfactometric studies. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(12): 1618–1626. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-12-1618-1626> <https://elibrary.ru/wxkoam> (In Russ.)

For correspondence: Ludmila V. Khripach, e-mail: LKhripach@csfmba.ru

Contributions: Khripach L.V. — research concept and design, biochemical and ELISA assays, writing the article; Knyazeva T.D. — biochemical and ELISA assays; Andryushin I.B. — olfactometry; Budarina O.V. — research concept and design, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: October 16, 2025 / Revised: November 11, 2025 / Accepted: December 2, 2025 / Published: January 15, 2026

Введение

До того как эпидемия COVID-19 выдвинула задачу изучения механизмов обоняния на передний план, эта область научных исследований прошла длинный, хотя и неторопливый путь. Он начался ещё в конце XIX века совместными усилиями физиологов и психологов, пытавшихся для начала хотя бы понять, насколько люди различаются по способности ощущать различные запахи и как можно эти различия оценить количественно. В результате были введены основные понятия, используемые в ольфактометрии и в настоящее время, — порог ощущения запаха, его воспринимаемая интенсивность, гедонический тон (приятно/неприятно), узнаваемость (familiarity) и др. [1–3]. Наряду с академическим исследовательским интересом и потребностями клинической ринологии это направление подпитывалось грантами крупных производителей парфюмерии, косметики, спиртных напитков, продуктов питания и других товаров, для которых привлекательный запах может стать причиной увеличения продаж.

Ольфактометрические методы, применявшиеся в этих исследованиях, были основаны преимущественно на использовании наборов флаконов или других ёмкостей с растворами различных одорантов. По мере развития направления самодельные наборы заменили на коммерческие с титрованными растворами определённых химических веществ [4–6]. В последние годы широкую известность, в том числе и в клинической практике, приобрёл разработанный в 1997 г. Sniffin' Sticks Test (SST) — тест, в котором носители одорантов имеют вид фломастеров [3, 7–11].

В 80-х годах прошлого столетия в связи с развитием гигиены окружающей среды началась разработка унифицированных протоколов для количественной оценки интенсивности запаха в пробах атмосферного воздуха. Независимо от особенностей разрабатываемых протоколов все они были основаны на усреднении ощущений группы людей (так называемых панелистов), игравших роль живых датчиков наличия и силы запаха по причине отсутствия приборов, способных регистрировать сенсорные ощущения. Эти исследования проводились параллельно в Японии, США и Европе и закончились созданием двух разных стандартов измерения запаха газообразных смесей, в том числе проб атмосферного воздуха натурального происхождения.

Основные различия между этими стандартами заключаются в способе разведения изучаемых образцов чистым воздухом и выборе химических веществ для тестирования панелистов. В Японии, Китае и других азиатских странах для разработки национальных стандартов использовали

Triangle (Triangular) Odor Bag Method [12–15], основанный на алгоритме сенсорного тестирования под названием forced-choice («вынужденный выбор из треугольника»). Аналогичный алгоритм вошёл также в объединённый Стандарт США ASTM E 679-04 для определения порогов запаха или вкуса [16]. Но основное отличие азиатского стандарта от европейского EN 13725 — статистический метод подготовки разведений исходной газовой смеси, при котором тестирование разных концентраций одоранта одной и той же группой панелистов разделено несколькими часами или даже сутками. Интересно, что отдельные элементы азиатского стандарта (в частности, перечень пяти определённых химических веществ для тестирования панелистов) вошли в отечественный ГОСТ для оценки запаха строительных материалов в воздухе замкнутых помещений [17], в то время как для оценки запаха атмосферного воздуха применяется европейский стандарт EN 13725 [18–21].

Европейский стандарт EN 13725 [22–24], утверждённый также в США и Австралии [25, 26], основан на использовании динамического ольфактометра и тестирования панелистов с помощью одного вещества — *n*-бутанола. Динамический ольфактометр обеспечивает быструю смену концентраций изучаемого вещества в подаваемой панелистам газовой смеси, автоматически изменяя соотношение исходного образца и чистого воздуха (рис. 1), и позволяет получать полную зависимость «концентрация — отклик» за один сеанс измерений. При этом основным критерием концентрации запаха в единицах запаха на м³ (European odour units per m³, ouE/m³) в стандарте EN 13725 является усреднённый порог его ощущения по результатам тестирования группой панелистов. Такие характеристики запаха, как воспринимаемая интенсивность, гедонический тон и др., рассматриваются как дополнительные, но не учитываются при расчёте концентрации запаха оцениваемой газовой смеси.

Большое внимание при разработке стандарта EN 13725 было уделено числу и составу групп панелистов, которые были бы оптимальными для решения практических задач гигиены окружающей среды [23, 27–30]. Исходно было очевидно, что группы по 30–50 и более человек, использовавшиеся обычно в работах физиологов, не отвечают соображениям бюджетности и скорости обработки результатов. Рассматривались и другие крайние точки зрения. Например, было предложено уменьшить объём панели до 5 человек со сходными ольфактометрическими показателями, предварительно отобрав их из большой выборки. Это дало бы значительный выигрыш с точки зрения получения быстрых и стабильных результатов, но тем не менее в конце

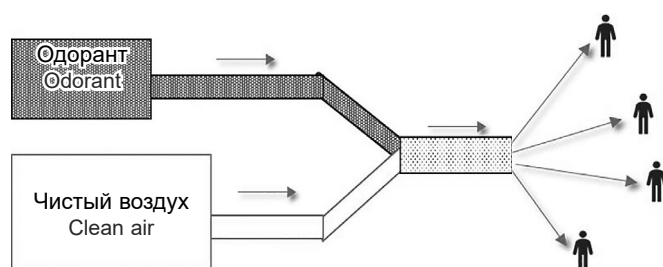


Рис. 1. Принципиальная схема динамического ольфактометра.

Fig. 1. Schematic diagram of a dynamic olfactometer.

концов остановились на разумном консенсусе — из выборки претендентов на роль панелистов удалять только крайние варианты, то есть людей с аномально низкой или аномально высокой остротой обоняния, и установить $N = 8$ как минимальный объём панели для практических целей. При таком подходе обеспечивается репрезентативность населения, и выборка панелистов отражает различия по остроте обоняния в генеральной выборке.

Цель исследования — оценить информативность ряда биохимических и иммунологических показателей слюны как возможных маркёров остроты обоняния человека на примере модельного ольфактометрического исследования выбросов предприятий пищевой промышленности.

Эта цель возникла как следствие проведённого нами ранее обследования детей 5–7 лет, проживающих на разных расстояниях от комплекса предприятий пищевой промышленности — источника навязчивых запахов [31]. По данным анализа слюны 112 детей из шести детских садов было установлено, что достоверные корреляционные связи с расстояниями до промзоны имеют только показатели, отражающие активность взвешенных в слюне фагоцитов: интенсивность люминол-зависимой хемилюминесценции слюны, содержание в ней провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 и активность лизосомального фермента N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы. Был сделан вывод о наличии над территорией города градиента взвешенных частиц, концентрация которых в атмосферном воздухе увеличивается по мере приближения к источнику. Однако нельзя было полностью исключить вероятность того, что эти показатели изменялись не под влиянием взвешенных частиц, а в результате воздействия обладающих запахом компонентов выбросов на обонятельные рецепторы детей с последующей реакцией нейроэндокринной и вегетососудистой систем организма. Поэтому была организована серия модельных ольфактометрических экспериментов с использованием пищевых одорантов и параллельным определением в слюне участников тех же семи биохимических и иммунологических показателей, которые ранее применялись в обследовании детей. Как это подробно изложено в публикации [32], под влиянием запахов пищевых одорантов в слюне панелистов изменялся только один показатель — активность пищеварительного фермента α -амилазы, причём эти изменения определялись как достоверные только при объединении данных пяти отдельных экспериментов ($n = 45$). Таким образом, мы ответили на заданный практический вопрос, но разрабатываемое направление экспериментальных исследований позволяло также проверить, нет ли среди использовавшихся молекулярных показателей слюны маркёров остроты обоняния, имеющих достоверные коэффициенты корреляции с чувствительностью панелистов к запахам.

Материалы и методы

На проведение ольфактометрического исследования с участием людей получено согласие локального этического комитета ФГБУ «ЦСП» ФМБА России (протокол № 3 от 17.08.2020 г.). В состав участников включали некурящих

лиц обоего пола, прошедших тестирование остроты обоняния по н-бутанолу. Всего были отобраны 10 человек (8 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 26 до 62 лет (медиана и квартили 37 [32; 56] лет).

В работе использовали четырёхпортовый динамический ольфактометр ЕСОМА Т08 (Германия), имеющий устройство ввода данных и компьютерное программное обеспечение для определения порогов обнаружения запаха тестируемого образца. Программное обеспечение ольфактометра исходит при этом из нажатий панелистами кнопок Yes/No (есть запах — нет запаха) в ответ на подаваемые смеси чистого воздуха с растущими концентрациями исходного образца одоранта. Для параллельной регистрации воспринимаемой интенсивности запаха мы использовали смешанный вариант проведения ольфактометрии — при каждой подаче одоранта на нюхательный порт участник нажимал кнопку Yes, если чувствовал запах, и одновременно записывал в личный протокол воспринимаемую им интенсивность запаха в баллах от 1 до 5.

В качестве модельных пищевых одорантов использовали апельсиновый и коньячный ароматизаторы промышленного производства и кофейный ароматизатор, приготовленный в лабораторных условиях из натурального растворимого кофе. Жидкий ароматизатор в количестве 1 мкл вводили микрошприцем в мешок из налофана объёмом 10 л, наполненный чистым воздухом. Содержание летучих компонентов ароматизатора в воздушной среде мешка определяли методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 7890A. Общее содержание определяемых органических веществ в воздушной среде налофановых мешков составляло 4,53; 3,57 и 2,94 мг/м³ для апельсинового, коньячного и кофейного ароматизаторов соответственно. Подробные сведения о спектрах летучих компонентов для каждого из ароматизаторов приведены в предыдущей публикации [32].

Эксперименты с разными одорантами проводили с недельным перерывом и одним и тем же составом панелистов. В каждом эксперименте участникам подавали две серии растущих концентраций летучих компонентов одоранта с шагом увеличения концентраций в два раза. Первая серия начиналась с неощутимых и заканчивалась пороговыми концентрациями, вторая — с неощутимой концентрации до максимально достижимой (с разведением 1 : 4). Время контакта участника с воздушной смесью на каждом шаге эксперимента составляло 3 с.

Пробы свободно вытекающей смешанной слюны отбирали у панелистов перед началом каждого эксперимента через 10 мин после полоскания полости рта питьевой водой. Отобранные пробы центрифугировали для удаления взвешенных клеток и хранили при температуре минус 24 °C. Содержание в слюне интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и секреторного иммуноглобулина А (sIgA) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-наборов ЗАО «Вектор-Бест», активность α -амилазы — с помощью клинических тест-наборов «Амилаза-Ново» того же производителя. Активность лизосомального фермента N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (NAG) измеряли по скорости отщепления п-нитрофенола от модельного субстрата 4-нитрофенил-N-ацетил- β -D-глюкозаминида [33], интенсивность люминол-зависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) слюны — в среде инкубации, содержащей 50 мкМ натриевой соли люминола, 50 мкл/мл слюны и 59 мМ перекиси водорода [34]. Математический анализ полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica for Windows (StatSoft) v. 7.0.

Результаты

Ольфактометрические показатели чувствительности обоняния участников. Индивидуальные пороги ощущения запаха рассчитывали программным обеспечением прибора по принятому в протоколе EN 13725 алгоритму как среднее геометрическое значение между первой опознанной и по-

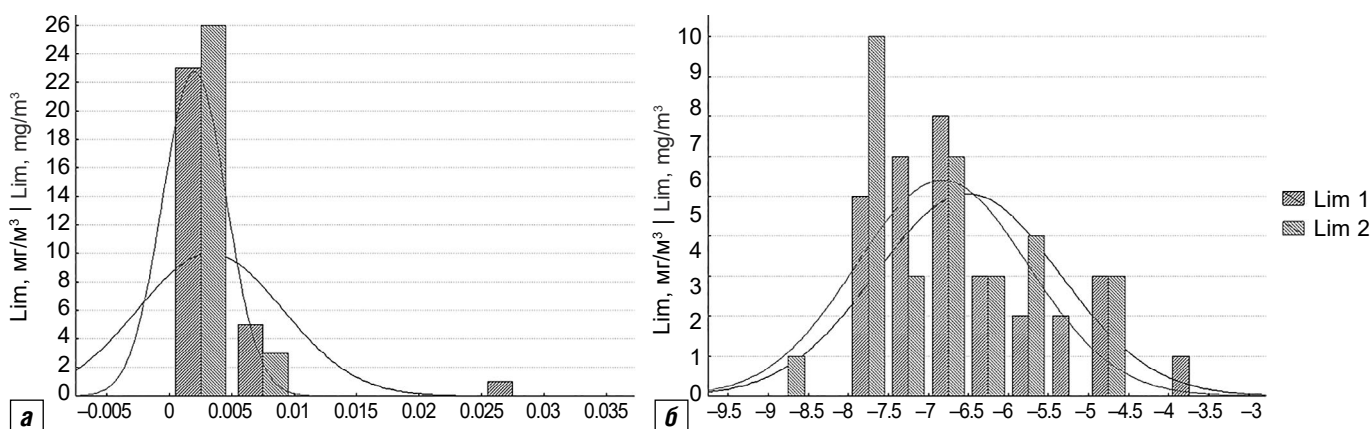


Рис. 2. Распределения индивидуальных порогов ощущения запаха (Lim) в первых и вторых сериях предъявления участникам растущих концентраций одорантов (объединённая матрица данных, $n = 30$): *а* – исходные значения в мг/м^3 ; *б* – логарифмированные по основанию натурального логарифма.

По оси ординат отложено число панеллистов с порогами ощущения запахов, попадающими в данный диапазон.

Fig. 2. Distributions of individual odor thresholds (Lim) in the first and second series of odorants presentations to participants (joint data matrix, $n = 30$):

a – initial values in mg/m^3 , *b* – natural logarithms of initial values. The ordinate axis shows the number of panelists with odor thresholds that fall within the given range.

следней неопознанной концентрациями одоранта в подаваемом на нюхательный порт воздухе. Распределения этих величин были резко скошены влево как в отдельных экспериментах, так и в объединённой матрице данных (рис. 2, *а*), поэтому для дальнейшего анализа мы их логарифмировали по основанию натурального логарифма. Полученные распределения отличались от нормального, но предоставляли гораздо больше возможностей для графического анализа (рис. 2, *б*). Пороги ощущения запаха, определённые в первых (коротких) и вторых (длинных) сериях подачи разведений, были сходными с достоверным коэффициентом корреляции индивидуальных значений $R = 0,595$; $p = 0,0007$. Далее будут использованы пороги ощущения запаха, полученные в первых сериях разведений одорантов, специально предназначенных для этой цели.

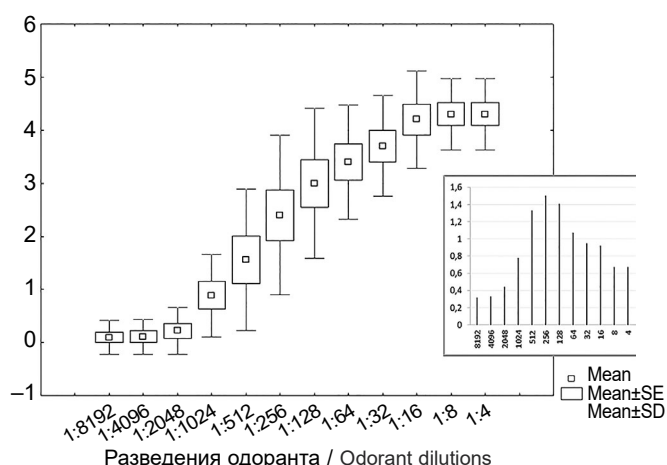


Рис. 3. Воспринимаемая интенсивность запаха кофе (Sens, в баллах) во второй (длинной) серии эксперимента при последовательном уменьшении разведения одоранта воздухом от 8192 до 4 раз. На основном графике показаны средние значения, ошибки средней и стандартные отклонения величины при данном разведении одоранта. На врезке – соответствующие изменения стандартных отклонений (SD) с максимумом при разведении 1 : 256. При первых пяти разведениях $n = 9$ из-за фальстартов, далее $n = 10$.

Fig. 3. The perceived intensity of coffee smell (Sens, in points) in the second (long) series of the experiment with a gradual decrease in the odorant dilution by clean air from 8192 to 4 times. The main graph shows mean values, standard errors and standard deviations of the value for a given dilution of the odorant. The inset shows corresponding changes in standard deviations (SD) with a maximum at dilution 1 : 256. In the first five dilutions, $n = 9$ due to false starts, later $n = 10$.

Воспринимаемую интенсивность запаха в баллах участники записывали при каждом подаваемом им разведении исходного образца, поэтому формально у нас был широкий выбор соотношений этих баллов для корреляционного анализа с молекулярными маркерами слюны. Тем не менее эта широта выбора – кажущаяся. В начальной части каждой серии разведений компьютерная программа ольфактометра периодически вбрасывает на случайно выбранные нюхательные порты чистый воздух – по одному-два таких фальстарта на разведение. При этом независимо от того, правильно ли участник обнаружил фальстарт или приписал ему какое-то ненулевое значение интенсивности, он с точки зрения наших задач автоматически выпадает из ряда, поскольку сравнение участников по воспринимаемой интенсивности запаха должно проводиться при одной и той же концентрации одоранта. Кроме того, к концу второй (длинной) серии разведений начинает проявляться эффект сенсорного насыщения – всё больше участников выставляют интенсивности запаха максимальные баллы. Такие однобокие распределения (по 7–8 одинаковых оценок из 10) с корреляционным анализом несовместимы.

Во вторых (длинных) сериях разведений при выборе соотношений баллов, оптимальных для корреляционного анализа, мы исходили из двух условий: отсутствие фальстартов и как можно более широкий диапазон различий между индивидуальными оценками воспринимаемой интенсивности запаха (рис. 3; рис. 4, *а*).

В первых (коротких) сериях экспериментов, предназначенных для определения порогов ощущения запаха, руководствоваться обоими вышеописанными принципами выбора оптимальных разведений не представлялось возможным не только из-за обилия фальстартов, но и из-за различий по длине серии для разных групп (четвёрок) участников (следующие разведения продолжали подаваться прибором, пока все четыре участника, тестируемые одновременно, не дойдут до своих пороговых величин). Поэтому мы просто выбрали разведения с максимально заполненными данными (рис. 4, *б*), в каждом из которых было по одному фальстарту. Интересно, что при этих условиях мы получили как бы зеркальный вариант графика на рис. 4, *а*. Тем не менее в обеих сериях диапазон баллов от 0 до 5 был перекрыт полностью со сходными распределениями в объединённой матрице данных (рис. 5, *а*) и достоверной корреляционной связью ($R = 0,648$; $p = 0,0002$) индивидуальных значений (рис. 5, *б*).

Анализ корреляционных связей между ольфактометрическими показателями чувствительности обоняния участников и молекулярными маркерами состояния их слюны. Из всех определяемых нами биохимических и иммуноло-

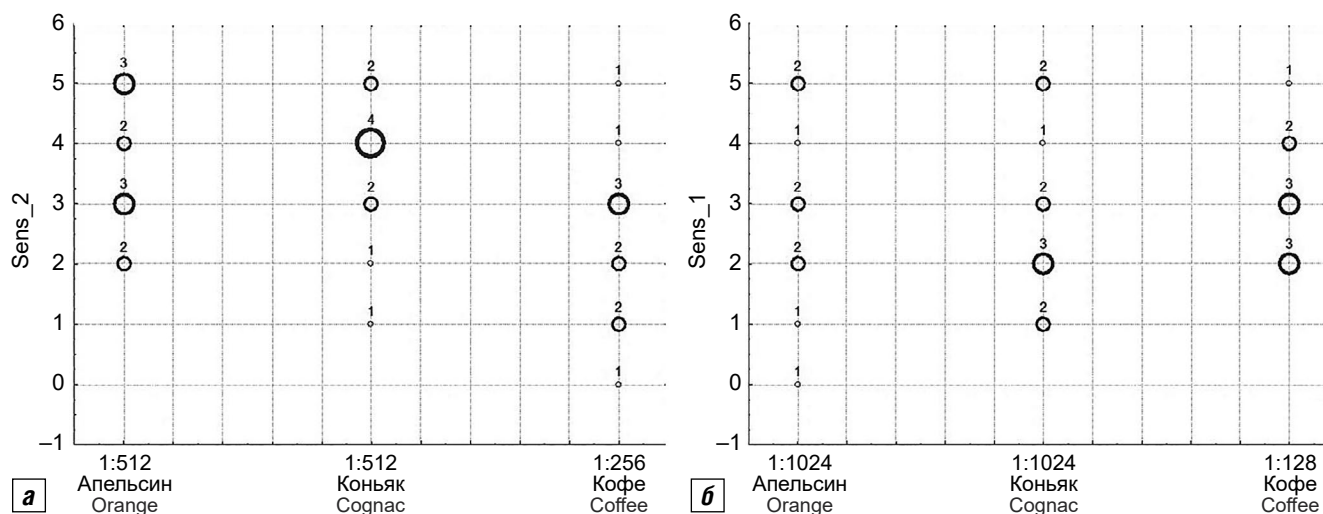


Рис. 4. Индивидуальные значения воспринимаемой интенсивности запаха (Sens, в баллах) для изучаемых одорантов с запахами апельсина, коньяка и кофе при выбранных нами разведениях: *а* – во вторых (длинных) сериях разведений (Sens_2); *б* – в первых (коротких) сериях (Sens_1). Размер пузырьков соответствует числу панелей с данным ответом при указанных под графиком разведениях одоранта.

Fig. 4. Individual values of the perceived odor intensity (Sens, in points) for the studied odorants with the smells of orange, brandy and coffee at the dilutions we selected. *a* – in the second (long) series of dilutions (Sens_2); *b* – in the first (short) series (Sens_1). The size of the bubbles corresponds to the number of panelists with the given answer at the dilutions of the odorant indicated below the graph.

гических показателей только интенсивность ЛЗХЛ слюны прошла тесты Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка на соответствие нормальному распределению. Все остальные маркеры имели распределения, в той или иной степени скошенные влево, и с учётом вышеописанных распределений ольфактометрических показателей для корреляционного анализа был выбран непараметрический тест Спирмена.

Как и в нашей предыдущей работе [32], где были найдены достоверные изменения одного из показателей под воздействием запахов только после объединения данных пяти отдельных экспериментов, достоверные корреляционные связи между чувствительностью обоняния участников

и молекулярными маркерами состояния их слюны были получены только в объединённой матрице данных ($n = 30$). Перед объединением данных трёх экспериментов в одну матрицу мы убедились, что между ними нет достоверных различий по изучаемым показателям слюны (теоретически недельный промежуток между опытами мог привести к сдвигу фоновых диапазонов, и тогда пришлось бы проводить двухфакторный анализ).

Из табл. 1 следует, что среди изучаемых нами семи показателей состава слюны есть только один, ассоциированный с остротой обоняния человека, – содержание интерлейкина ИЛ-8. Как это видно из табл. 1 и рис. 6, между значениями

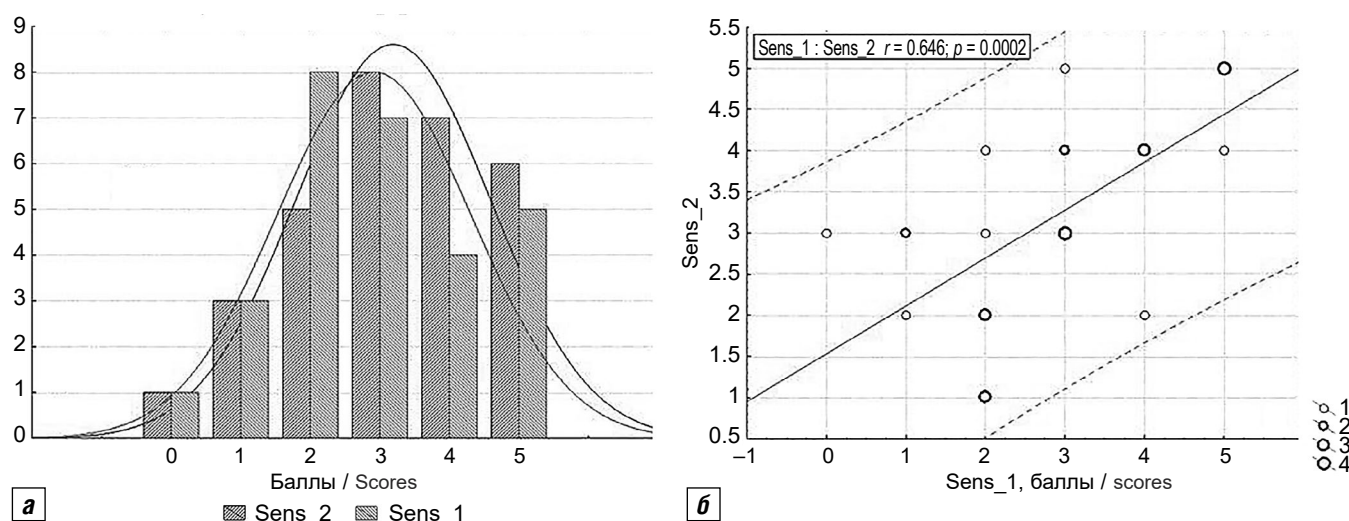


Рис. 5. Воспринимаемая участниками интенсивность запаха в первых (Sens_1) и вторых (Sens_2) сериях предъявления им растущих концентраций одорантов при выбранных нами разведениях (объединённая матрица данных). *а* – гистограммы распределений; по оси *x* – воспринимаемая интенсивность запаха в баллах от 0 до 5, по оси *y* – число панелей с указанными на оси *x* значениями Sens_1 или Sens_2; *б* – корреляционный анализ взаимосвязи значений Sens_1 (ось *x*) и Sens_2 (ось *y*); $n = 27$, часть точек перекрывается.

Fig. 5. The intensity of the odor perceived by the participants, in points, in the first (Sens_1) and the second (Sens_2) series of odorant presentation in increasing concentrations at the dilutions we selected (joint data matrix). *a* – histograms; on the *x*-axis – perceived odor intensity in points from 0 to 5, on the *y*-axis – the number of panelists with Sens_1 or Sens_2 values indicated on the *x*-axis; *b* – correlation analysis of the relationship between Sens_1 (*x*-axis) and Sens_2 (*y*-axis) values; $n = 27$, some of the points overlap.

Таблица 1 / Table 1

Коэффициенты корреляции Спирмена между ольфактометрическими показателями чувствительности обоняния участников и молекулярными маркерами в пробах их слюнной жидкости (объединённые данные опытов с тремя одорантами)

Spearman correlations between olfactometric indices of smell sensitivity of the panelists and molecular markers in their salivary samples (pooled data from experiments with three odorants)

Показатель Index	NAG	AMY	sIgA	IL8	IL1β	IL6	Lum
Lim <i>n</i> = 30	−0.069 <i>p</i> = 0.723	0.244 <i>p</i> = 0.193	−0.068 <i>p</i> = 0.719	−0.392 <i>p</i> = 0.032*	−0.278 <i>p</i> = 0.169	−0.127 <i>p</i> = 0.512	−0.031 <i>p</i> = 0.872
Sens_1 <i>n</i> = 27	0.261 <i>p</i> = 0.197	−0.003 <i>p</i> = 0.988	−0.044 <i>p</i> = 0.829	0.315 <i>p</i> = 0.110 #	0.197 <i>p</i> = 0.368	0.049 <i>p</i> = 0.814	0.224 <i>p</i> = 0.271
Sens_2 <i>n</i> = 30	0.028 <i>p</i> = 0.885	0.059 <i>p</i> = 0.755	0.078 <i>p</i> = 0.684	0.278 <i>p</i> = 0.137 #	0.239 <i>p</i> = 0.238	0.148 <i>p</i> = 0.445	0.210 <i>p</i> = 0.274

Примечание. Здесь и в табл. 2: Lim – порог ощущения запаха, мг/м³; Sens_1 – воспринимаемая интенсивность запаха (в баллах от 1 до 5) в первых (коротких) сериях разведений; Sens_2 – воспринимаемая интенсивность запаха (в баллах от 1 до 5) во вторых (длинных) сериях разведений; NAG – активность N-ацетилглюкозаминидазы, Ед/мл; AMY – активность α-амилазы, Е/мл; sIgA – содержание секреторного иммуноглобулина А, мкг/мл; IL1β, IL6, IL8 – содержание интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8, пг/мл; Lum – интенсивность люминол-зависимой хемилюминесценции, lg имп. Звёздочкой и жирным шрифтом выделены достоверные связи (*p* < 0,05), значком # и жирным шрифтом – близкие к достоверным (*p* между 0,05 и 0,15).

Note: Here and in Table 2: Lim – odor perception level mg/m³; Sens 1 – perceived odor intensity (in points from 1 to 5) in the first (short) series of dilutions; Sens 2 – the intensity of odor perception (in points from 1 to 5) in the second (long) series of dilutions; NAG – N-acetylglucosaminidase activity, U/mL; AMY – α-amylase activity, U/mL; sIgA – secretory immunoglobulin A content, mkg/mL; IL1β, IL6, IL8 – interleukins IL-1β, IL-6 and IL-8 levels, pg/mL; Lum – the intensity of luminol-enhanced chemiluminescence, lg counts/min. Significant relationships (*p* < 0.05) are highlighted with an asterisk and bold, and those close to significant (*p* between 0.05 and 0.15) are highlighted with the # symbol and bold.

этого маркера и порогами ощущения запаха имеется достоверная обратная связь, аппроксимируемая линейной зависимостью с *R* = −0,392; *p* = 0,032, согласно которой высокое содержание в слюне ИЛ-8 ассоциировано с низким порогом ощущения запахов (по крайней мере запахов пищевых одорантов), то есть с более острым обонянием.

С воспринимаемой интенсивностью запаха в баллах содержание в слюне ИЛ-8 имело более слабую связь, не достигшую принятой границы достоверности (*p* = 0,11 и *p* = 0,137 для первых и вторых серий предъявления участникам растущих концентраций одорантов), но имеющую ту же ассоциативную направленность – более высокие значения содержания в слюне ИЛ-8 ассоциированы с более высокими значениями воспринимаемой интенсивности изучаемых запахов, то есть с более острым обонянием.

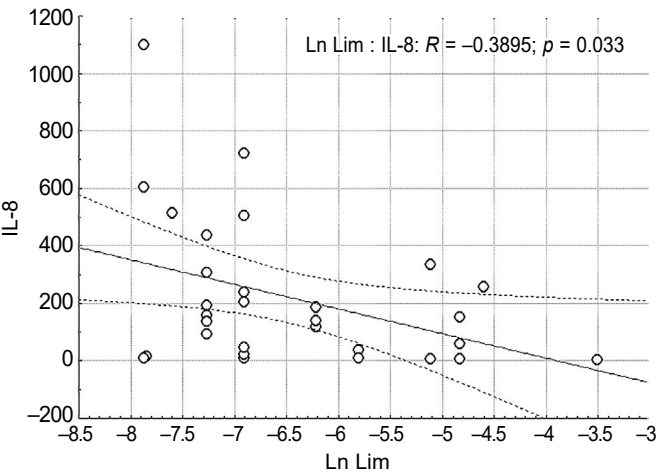


Рис. 6. График взаимосвязи между индивидуальными значениями порогов ощущения запаха (ось x, натуральные логарифмы исходных значений в мг/м³) и содержанием в слюне участников интерлейкина-8 (ось y, пг/мл), объединённые данные опытов с тремя одорантами (*n* = 30).

Fig. 6. Scatterplot of the interrelationship between individual odor threshold values (x-axis, natural logarithms of original values in mg/m³) and participants' saliva interleukin-8 content (y-axis, pg/mL), pooled data from experiments with three odorants (*n* = 30).

Двигаясь как бы назад по сравнению с обычным алгоритмом (сначала – отдельные подвыборки, затем – метаанализ), можно убедиться, что и в пределах отдельных экспериментов (табл. 2) видны близкие к достоверным коэффициенты корреляции между содержанием в слюне ИЛ-8 и чувствительностью панелистов к запахам. Таких значений 6 из 9, и при этом они имеют ту же смысловую направленность, что и в объединённой матрице данных с утроенным

Таблица 2 / Table 2

Коэффициенты корреляции Спирмена между ольфактометрическими показателями чувствительности обоняния участников и содержанием интерлейкина-8 в пробах их слюны (данные трёх отдельных экспериментов)

Spearman correlation coefficients between olfactometric indices of smell sensitivity of the panelists and interleukin-8 levels in their salivary samples (data from three individual experiments)

Ольфактометрические показатели Olfactometric parameters	Запах Odor	<i>R</i>	<i>N</i>	<i>p</i>
Lim	Апельсин Orange	−0.013	10	0.972
	Коньяк Cognac	−0.570	10	0.085#
	Кофе Coffee	−0.628	10	0.052#
Sens_1	Апельсин Orange	0.633	9	0.067#
	Коньяк Cognac	−0.316	9	0.407
	Кофе Coffee	0.632	9	0.066#
Sens_2	Апельсин Orange	0.532	10	0.114#
	Коньяк Cognac	−0.025	10	0.945
	Кофе Coffee	0.444	10	0.198#

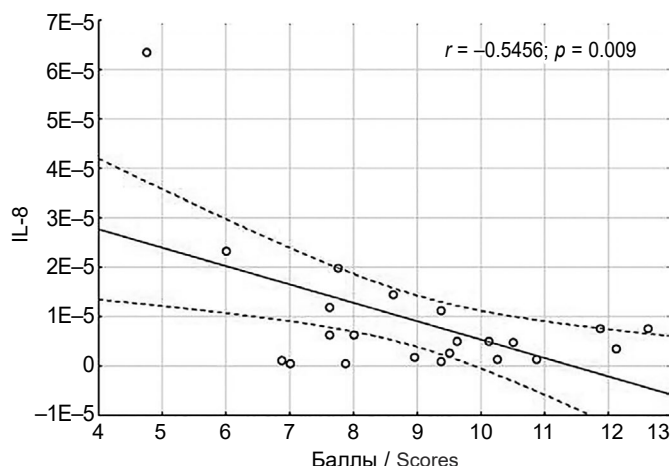


Рис. 7. Корреляционная связь между содержанием ИЛ-8 в назальном секрете 24 здоровых американцев и их чувствительностью к запахам (см. рис. 6, а [39]). По оси x – суммарный балл Sniffin' Sticks test, пропорциональный остроте обоняния, по оси y – содержание ИЛ-8 (пг/мл) в назальном секрете.

Fig. 7. Correlations between IL-8 content in nasal secretion of 24 healthy american persons and their sensitivity to odors (Fig. 6, a from the paper [39]). Axis x represents total score in the Sniffin' Sticks test, which proportional to olfactometric sensitivity; axis y shows IL-8 content (pg/mL) in nasal secretion.

количеством объектов (см. табл. 1): повышенное содержание в слюне ИЛ-8 ассоциировано со снижением порогов ощущения запахов и увеличением их воспринимаемой интенсивности в надпороговой области, то есть с более острым обонянием. Как и в случае объединённой матрицы данных, ни один другой показатель слюны не имел достоверных или близких к достоверным корреляционных связей с чувствительностью панелистов к запахам апельсина, коньяка и кофе.

Важно отметить, что и с точки зрения результатов корреляционного анализа оценка воспринимаемой интенсивности запаха по данным первых и вторых серий разведений оказалась равнозначной, хотя нам и не удалось исходить в этих ситуациях из одних и тех же принципов. Теоретически это свидетельствует о том, что панелисты образуют некую ранговую структуру, в целом сохраняющуюся при повторе серий, практически – что при выборе оптимальных разведений одоранта можно и не искать максимальную величину дисперсии индивидуальных значений, достаточно придерживаться средней части концентрационной зависимости, где уже нет фалстартов и ещё не началось финальное выравнивание откликов.

Обсуждение

Ощущение запаха возникает при взаимодействии молекул одоранта с обонятельными рецепторами – специфическими белками на поверхности клеточных мембран обонятельных нейронов. Активированный обонятельный рецептор запускает в нейроне каскад биохимических реакций, приводящих к генерации нервного импульса, который затем передаётся в соответствующую область мозга. Представление о существовании обонятельных рецепторов сформировалось давно, но только в 2004 г. американские биологи Линда Бак и Ричард Эксел получили Нобелевскую премию за открытие семейства генов, кодирующих эти белки. Им оказалось обширное мультигенное семейство, представленное у людей почти тысячей генов, из которых экспрессируется менее половины.

Независимо от специфических механизмов ощущения запаха связывание одоранта с рецепторами обонятельных нейронов происходит на поверхности слизистой оболочки

полости носа, состояние которой может влиять на чувствительность обоняния. Поэтому неудивительно, что цитокины [35–41], С-реактивный белок [41, 42], фибронектин [43] и другие участники адаптивных и воспалительных реакций периодически рассматривались как возможные кандидатуры на роль модуляторов ольфакторной чувствительности. Практически во всех этих работах ольфактометрические исследования проводились с помощью коммерческих вариантов Sniffin' Sticks Test (SST), и в значительной их части вместо обычного твердофазного ИФА использовался мультиплексный анализ на микросферах, который позволял одновременно определять 15–30 цитокинов и других сигнальных белков в минимальном объёме биологического материала.

В ряде работ показано, что содержание ИЛ-6 в плазме крови, слюне и назальном секрете (nasal mucus) пациентов с гипосмией достоверно увеличено по сравнению со здоровыми людьми [36, 37]; что степень снижения обоняния у больных хроническим риносинуситом ассоциирована с содержанием в назальном секрете ИЛ-5 (эозинофильного колониестимулирующего фактора) [38, 40, 44], а у пожилых американцев от 60 до 90 лет – с соотношением сывороточных цитокинов, характерным для «синдрома усталости» (IL-1 α ^{high}-IL-4^{low}-IL-13^{low}, то есть высокие уровни антагониста рецептора ИЛ-1 на фоне низких уровней ИЛ-4 и ИЛ-13) [41]. Чтобы установить влияние такой композиции, в рамках национального проекта NSHAP (The National Social Life, Health, and Aging Project) было проведено ольфактометрическое обследование более двух тысяч человек с мультиплексным анализом 18 цитокинов.

Интересующий нас провоспалительный цитокин ИЛ-8 определяли во многих работах, но связь с чувствительностью обоняния нашли только в одной [39] – в выборке 24 здоровых американцев, причём она оказалась обратной обнаруженной нами (рис. 7). Несмотря на визуальное сходство графиков 6 и 7, в том числе названий осей абсцисс, они свидетельствуют о противоположных эффектах, поскольку термином Combined Threshold на рис. 7 из статьи [39] обозначен результирующий балл Sniffin' Sticks теста (число правильных ответов при рекурсивном изменении концентрации одоранта вверх-вниз), прямо пропорциональный остроте обоняния, а в нашей работе – порог ощущения запаха в мг/м³, обратно пропорциональный остроте обоняния.

Вряд ли можно списать это противоречие на различия между назальным секретом и слюной, поскольку полости рта и носа анатомически не отделены друг от друга. Возможно, одной из причин являются небольшие объёмы выборки, из-за чего исходный материал приходится сливать в общие матрицы, внося дополнительную дисперсию. Мы получили достоверную связь только после объединения данных трёх опытов с разными запахами, авторы статьи [39] – только после объединения данных двух подвыборок, составленных из людей моложе 40 лет и людей старше 60. Таким образом, не исключено, что один из этих двух эффектов или они оба являются артефактами.

В то же время полученная нами ассоциативная связь вполне объяснима. ИЛ-8 – один из основных провоспалительных цитокинов, содержание которого в слюне, как и содержание ИЛ-1 β , на два порядка выше, чем в сыровотке крови [45], что связано с присутствием в этой пограничной жидкости большого количества микрофлоры. ИЛ-8 образуется макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, участвует в привлечении нейтрофилов к месту повреждения или инфекции в процессе, известном как хемотаксис. Формальная интерпретация графика на рис. 6 (чем больше порог ощущения запаха (хуже обоняние), тем ниже содержание ИЛ-8 в слюне и наоборот) относится не к расположению на нём экспериментальных точек, а к положению аппроксимирующей прямой. На самом деле низкие значения ИЛ-8, близкие к нулевым, видны на графике при любых значениях порогов ощущения запаха, и в целом расположение экспериментальных точек можно

прочитать так: у людей с более острым обонянием содержание в слюне ИЛ-8 может принимать любые значения в широком диапазоне нормы, а у людей с более слабым — только относительно низкие. Поскольку слюна — это пограничная среда с быстрой сменой эпидемиологической обстановки, логично предположить, что у людей с более острым обонянием имеются более гибкие механизмы выброса ИЛ-8 в ответ на провоцирующие изменения в составе микрофлоры полости рта, а этот хемотаксический сигнал в свою очередь ведёт к привлечению дополнительного количества нейтрофилов из крови, снижению бактериальной колонизации и толщины надэпителиального мукозного слоя в полости рта и носа и, как отдалённый результат, — к более эффективному связыванию молекул одоранта с обонятельными рецепторами в области обонятельного эпителия.

Заключение

Проведённое нами исследование является пробным (и в какой-то степени побочным продуктом натурного гигиенического обследования детей). При анализе данных

пришлось разрабатывать алгоритм оценки воспринимаемой интенсивности запаха, оптимальный для корреляционных тестов. Объём выборки панелистов (10 человек) соответствовал требованиям Европейского стандарта EN 13725, но, как показали наши результаты и их сравнение с работами других авторов, для изучения механизмов обоняния он слишком мал. Тем не менее полученные нами данные свидетельствуют о том, что метод динамической ольфактометрии, созданный как практический инструмент для оценки концентрации запахов в атмосферном воздухе, может использоваться и для изучения механизмов обоняния. В то же время следует учитывать, что динамические ольфактометры не относятся к бюджетному оборудованию, требуют специализированного помещения с приточной вентиляцией, имеют очень шумные моторы. Поэтому приобретать динамический ольфактометр для клинических целей или для изучения чувствительности людей к запахам не имеет смысла, но те учреждения гигиенического профиля, которые уже имеют это оборудование, могут с успехом использовать его параллельно для изучения молекулярных механизмов обоняния, кооперируясь с молекулярными биологами.

Литература

(п.п. 1–5, 9, 11–16, 22–30, 35–45 см. References)

- Лопатин А.С., ред. *Ольфакторная дисфункция. Российское общество ринологов. Практические рекомендации*. М.: 2024.
- Вахрушев С.Г., Смбалян А.С. Диагностическая ценность различных методов ольфактометрии. *Российская оториноларингология*. 2016; (3): 48–53. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-3-48-53> <https://elibrary.ru/waacf>
- Алексеева Н.С., Пономарева Т.А. Диагностика нарушений обоняния с помощью Сниффин' Стикс-теста при болезни Паркинсона и полипозном риносинусите. *Вестник оториноларингологии*. 2014; (1): 37–40. <https://elibrary.ru/rwaosd>
- Добрецов К.Г., Каширский Д.В. Изучение порога обоняния с помощью российской версии Сниффин' Стикс теста. *Российская ринология*. 2024; 32(1): 6–10. <https://doi.org/10.17116/rosrino2024320116> <https://elibrary.ru/jaydqc>
- ГОСТ Р ИСО 16000-8-2015. Воздух замкнутых помещений. Часть 28. Определение выделения запаха строительными материалами с применением испытательных камер. М.: Стандартинформ; 2016.
- ГОСТ Р 58578-2019. Правила установления нормативов и контроля выбросов запаха в атмосферу. М.: Стандартинформ; 2019.
- Яценко-Хмельская М.А., Цибульский В.В., Хитрина Н.Г., Короленко Л.И. Ольфактометрические исследования выбросов запаха на российских предприятиях. *Биосфера*. 2013; 5(3): 303–10. <https://elibrary.ru/rdcisl>
- Бударина О.В., Сабирова З.Ф., Андрушин И.Б., Шипулина З.В. Гигиеническое обоснование классификации опасности источников выбросов веществ, обладающих ольфакторным действием. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(9): 888–95. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-9-888-895> <https://elibrary.ru/uufatq>
- Кузьмин С.В., Бударина О.В., Рахманин Ю.А., Пинигин М.А., Долина Н.С., Сковронская С.А. Перспективы развития и гармонизации гигиенического нормирования с учётом риска возникновения запаха в атмосферном воздухе. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(2): 96–103. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-2-96-103> <https://elibrary.ru/bvtvxx>
- Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Железняк Е.В., Маковецкая А.К., Коганова З.И., Бударина О.В. и др. Скрининг и пост-скрининг маркеров загрязнения атмосферного воздуха в пробах слюны детей дошкольного возраста. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(6): 610–17. <https://elibrary.ru/tuzauq>
- Хрипач Л.В., Бударина О.В., Князева Т.Д., Маковецкая А.К., Коганова З.И., Андрушин И.Б. Биохимические и иммунологические показатели адаптивного ответа организма в ольфакто-одориметрических исследованиях. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(7): 741–8. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-741-748> <https://elibrary.ru/diuxzm>
- Покровский А.А., Кравченко Л.В., Тутельян В.А. Влияние афлатоксина и митомицина С на активность лизосомальных ферментов. *Биохимия*. 1971; 36(4): 690–6.
- Хрипач Л.В. Применение свободнорадикальных методов для оценки влияния полихлорированных диоксинов и фуранов на состояние здоровья населения. *Гигиена и санитария*. 2002; (2): 72–6.

References

- Moskowitz H.R., Dravnieks A., Klarman L.A. Odor intensity and pleasantness for a diverse set of odorants. *Percept. Psychophys.* 1976; 19(2): 122–8. <https://doi.org/10.3758/BF03204218>
- Distel H., Ayabe-Kanamura S., Martínez-Gómez M., Schicker I., Kobayakawa T., Saito S., et al. Perception of everyday odors — correlation between intensity, familiarity and strength of hedonic judgement. *Chem. Senses*. 1999; 24(2): 191–9. <https://doi.org/10.1093/chemse/24.2.191>
- De Lichtenberg Broge E.H., Wendin K., Rasmussen M.A., Bredie W.L. Familiarity and identification of everyday food odors in older adults and their influence on hedonic liking. *Food Qual. Prefer.* 2023; 103: 104715. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2022.104715>
- Hosoya K., Komachi T., Maeda Y., Akazawa H., Ogino E., Yoshida A., et al. Evaluation of odor recognition threshold measurement methods in T&T olfactometry: A survey study. *Auris Nasus Larynx*. 2024; 51(1): 61–8. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2023.07.009>
- 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; 46(5): 653–62. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2023.07.009>
- Lopatin A.S., ed. *Olfactory Dysfunction. Russian Society of Rhinologists. Practical Recommendations [Ol'faktornaya disfunktsiya. Rossiiskoe obshchestvo rinologov. Prakticheskie rekomendatsii]*. Moscow; 2024. (in Russian)
- Vakhrushev S.G., Smbatyan A.S. Diagnostic value of different olfactometry methods. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2016; (3): 48–53. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-3-48-53> <https://elibrary.ru/waacf> (in Russian)
- Alekseeva N.S., Ponomareva T.A. Diagnostics of olfactory disorders in the patients with Parkinson's disease and Polypous sinusitis with the use of the Sniffin' Sticks test. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014; (1): 37–40. <https://elibrary.ru/rwaosd> (in Russian)
- Rumeau C., Nguyen D.T., Jankowski R. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis*. 2016; 133(3): 203–6. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>
- Dobretsov K.G., Kashirskiy D.V. Study of olfactory threshold using Russian version of Sniffin' Sticks test. *Rossiiskaya rinologiya*. 2024; 32(1): 6–10. <https://doi.org/10.17116/rosrino2024320116> <https://elibrary.ru/jaydqc> (in Russian)
- Sipos L., Galambosi Z., Bozóki S., Szadoczi Z. Statistical overview of the Sniffin' sticks olfactory test from the perspectives of anosmia and hyposmia. *Sci. Rep.* 2025; 15(1): 8984. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-93380-z>
- Ministry of the Environment Government of Japan. Office of Odor, Noise and Vibration Environmental Management Bureau. Odor Index Regulation and Triangular Odor Bag Method. Available at: <https://www.env.go.jp/en/air/odor/regulation/index.html>
- Nagata Y., Takeuchi N. Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. *Odor Measurement Review*. 2003; 118: 118–27.
- Wang Y., Shao L., Kang X., Zhang H., Lü F., He P. A critical review on odor measurement and prediction. *J. Environ. Manag.* 2023; 336: 117651. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2023.117651>
- Xu Y., Liang W., Hu Y. Methodological assessment of screening methods and minimum panel member requirements for odor assessments. *Build. Environ.* 2023; 237: 110326.

16. ASTM E679-91. Standard Practice for Determination of Odor and Taste Threshold By a Forced-Choice Ascending Concentration Series Method of Limits. American Society for Testing and Materials. Philadelphia, PA; 2004.
17. GOST R ISO 16000-8—2015. Indoor Air. Part 28. Determination of odor emission from building materials using test chambers. Moscow; 2015. (in Russian)
18. GOST R 58578—2019. Rules for establishing standards and monitoring odor emissions into the atmosphere. Moscow; 2019. (in Russian)
19. Yatsenko-Khmelevskaya M.A., Tsibul'skii V.V., Khitrina N.G., Korolenko L.I. Olfactometric investigations of odor emissions by industrial enterprises in Russia. *BioSfera*. 2013; 5(3): 303–10. <https://elibrary.ru/rdcisl> (in Russian)
20. Budarina O.V., Sabirova Z.F., Andryushin I.B., Shipulina Z.V. Hygienic justification for the classification of the danger of sources of emissions of substances having an olfactory action. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(9): 888–95. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-9-888-895> <https://elibrary.ru/uyfatq> (in Russian)
21. Kuzmin S.V., Budarina O.V., Rakhmanin Yu.A., Pinigin M.A., Dodina N.S., Skovronskaya S.A. Prospects of the development and harmonization of hygienic standardization taking into account the risk of odour in the ambient air. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2024; 103(2): 96–103. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-2-96-103> <https://elibrary.ru/bvtxvx> (in Russian)
22. European committee for standardisation. Air quality. Determination of odour concentration by dynamic olfactometry. European standard EN 13725:2003.
23. Harreveld A.P., Heeres P., Harsema H. A review of 20 years of standardization of odor concentration measurement by dynamic olfactometry in Europe. *J. Air Waste Manag. Associat.* 1999; 49(6): 705–15. <https://doi.org/10.1080/10473289.1999.11499900>
24. Harreveld A.P. Update on the revised EN 13725:2021. *Chem. Engin. Transact.* 2021; 85: 115–20. <https://doi.org/10.3303/CET2185020>
25. Mahin T. Measurement and regulation of odors in the USA. *Odor Measurement Review*. 2003; 62–8.
26. Department of Environmental Protection. Odour Methodology Guideline. Perth (Western Australia); 2002.
27. Leonardos G. Selection of panelists. *J. Air Pollut. Control. Associat.* 1980; 30(12): 1297–8.
28. Dravnieks A., Jarke F. Odor threshold measurement by dynamic olfactometry: significant operational variables. *J. Air Pollut. Control. Associat.* 1980; 30(12): 1284–9. <https://doi.org/10.1080/00022470.1980.10465182>
29. Clanton C.J., Schmidt D.R., Nicolai R.E., Goodrich P.R., Jacobson L.D., Janni K.A., et al. Dynamic olfactometry variability in determining odor dilutions-to-threshold. *Transactions of the ASAE*. 1999; 42(4): 1103–12.
30. Bhuker A., Maurya N.K. Selection and performance of sensory panelists: A comprehensive review of factors influencing sensory evaluation outcomes. *J. Nutr. Food Process*. 2024; 7(15). <https://doi.org/10.31579/2637-8914/278>
31. Khripach L.V., Knyazeva T.D., Zheleznyak E.V., Makovetskaya A.K., Koganova Z.I., Budarina O.V., et al. Screening and post-screening of air pollution markers in mixed saliva of preschool children. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99(6): 610–17. <https://elibrary.ru/tuzauq> (in Russian)
32. Khripach L.V., Budarina O.V., Knyazeva T.D., Makovetskaya A.K., Koganova Z.I., Andryushin I.B. Biochemical and immunological markers of the adaptive response in olfacto-odorimetric studies. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(7): 741–8. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-741-748> <https://elibrary.ru/diuxzm> (in Russian)
33. Pokrovskii A.A., Kravchenko L.V., Tutel'yan V.A. Effect of aflatoxin and mitomycin C on the activity of lysosomal enzymes. *Biokhimiya*. 1971; 36(4): 690–6. (in Russian)
34. Khripach L.V. Application of free radical methods to assess the effect of polychlorinated dioxins and furans on the health status of the population. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2002; (2): 72–6. (in Russian)
35. Sultan B., May L.A., Lane A.P. The role of TNF- α in inflammatory olfactory loss. *Laryngoscope*. 2011; 121(11): 2481–6. <https://doi.org/10.1002/lary.22190>
36. Henkin R.I., Schmidt L., Velicu I. Interleukin 6 in hyposmia. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2013; 139(7): 728–34. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.3392>
37. Abolenin A.Y., Elsayy M.F., Hassan A.A., Qotb M.M., Hegab A., Abolmaaty A.R. Correlation between Interleukin-6 serum level and olfactory dysfunction severity in COVID-19 patients in Egypt. *Int. J. Med. Arts*. 2024; 6(1): 4069–76.
38. Schlosser R.J., Mulligan J.K., Hyer J.M., Karnezis T.T., Gudis D.A., Soler Z.M. Mucous cytokine levels in chronic rhinosinusitis-associated olfactory loss. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2016; 142(8): 731–7.
39. Wang H., Jaen C., Yoshikawa K., Haneoka M., Saito N., Nakamura J., et al. Cytokine profile in human olfactory cleft mucus and associated changes in olfactory function. *BioRxiv*. 2018; 332395.
40. Wu J., Chandra R.K., Li P., Hull B.P., Turner J.H. Olfactory and middle meatal cytokine levels correlate with olfactory function in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2018; 128(9): E304–10. <https://doi.org/10.1002/lary.27112>
41. Darnell E.P., Wroblewski K.E., Pagel K.L., Kern D.W., McClintock M.K., Pinto J.M. IL-1Ra^{high}-IL-4^{low}-IL-13^{low}: A novel plasma cytokine signature associated with olfactory dysfunction in older US adults. *Chem. Senses*. 2020; 45(5): 407–14. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa029>
42. Ekström I., Vetrano D.L., Papenberg G., Laukka E.J. Serum C-reactive protein is negatively associated with olfactory identification ability in older adults. *i-Perception*. 2021; 12(2): 20416695211009928. <https://doi.org/10.1177/20416695211009928>
43. Chapman S., Kondo K., Ihara S., Ijichi C., Sato K., Touhara K. Fibronectin in the olfactory mucus increases sensitivity of olfactory receptor response to odorants. *Sci. Adv*. 2025; 11(20): eadu7271. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adu7271>
44. Cavaliere C., Incorvaia C., Frati F., Messineo D., Ciotti M., Greco A., et al. Recovery of smell sense loss by mepolizumab in a patient allergic to dermatophagoides and affected by chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin. Mol. Allergy*. 2019; 17: 3. <https://doi.org/10.1186/s12948-019-0106-2>
45. Byrne M.L., O'Brien-Simpson N.M., Reynolds E.C., Walsh K.A., Laughton K., Waloszek J.M., et al. Acute phase protein and cytokine levels in serum and saliva: a comparison of detectable levels and correlations in a depressed and healthy adolescent sample. *Brain Behav. Immun. Health*. 2013; 34: 164–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.08.010>

Сведения об авторах

Хрипач Людмила Васильевна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. отд. профилактической токсикологии и медико-биологических исследований ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: LKhripach@csfmba.ru

Князева Татьяна Дмитриевна, канд. биол. наук, вед. биолог, сотр. отд. профилактической токсикологии и медико-биологических исследований ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия

Андрюшин Илья Борисович, инженер АО «Микрон», 124460, Москва, Россия

Бударина Ольга Викторовна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. отдела анализа риска здоровью населения ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия

Information about the authors

Lyudmila V. Khripach, DSc (Biology), leading researcher; employee of the Department of preventive toxicology and biomedical research of the Center for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency of Russia, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0170-3085> E-mail: LKhripach@csfmba.ru

Tatiana D. Knyazeva, PhD (Biology), leading biologist; researcher, Department of preventive toxicology and biomedical research, Center for Strategic Planning of the Federal medical and biological agency of Russia, Moscow, 119121, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5279-5018>

Ilya B. Andryushin, engineer, AO “Micon”, Moscow, 124460, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5834-678X>

Olga V. Budarina, DSc (Medicine), chief researcher, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4319-7192>