

СПЕЦИАЛИЗИРАН НАУЧЕН СЪВЕТ ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ
И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ ПРИ ВАК
КАТЕДРА ПО УНГ БОЛЕСТИ – МФ НА МУ – СОФИЯ
КЛИНИКА ПО УНГ БОЛЕСТИ - УМБАЛ „Ц АРИЦА ЙОАННА – ИСУЛ” ЕАД

Д-Р НИКОЛАЙ ЦВЕТАНОВ ЦАКОВ

ОБОНЯТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ АЛЕРГИЧНИ РИНОПАТИИ

03.01.35 ото-рино-ларингология

Дисертационен труд за присъждане на образователна
и научна степен „Доктор”

Научен ръководител: проф.д-р Дичо Димов, д.м.н.

РЕЦЕНЗЕНТИ:

С О Ф И Я

2008

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ.....	5
I. У В О Д	7
II. Ц Е Л И З А Д А Ч И	9
III. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	10
III.1. АНАТОМИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИЯ АНАЛИЗАТОР.....	10
III.1.1 РЕЦЕПТОРНА ЧАСТ НА ОБОНЯТЕЛНИЯ АНАЛИЗАТОР	10
III.1.2. ЦЕНТРАЛЕН ОТДЕЛ НА ОБОНЯНИЕТО	15
III. 1.2.1. ОБОНЯТЕЛЕН ПЪТ	20
III.2. ОБЩА ФИЗИОЛОГИЯ НА ОБОНЯНИЕТО.....	24
III. 3. ОБОНЯНИЕТО В РИНОЛОГИЯТА	35
III. 4. АЛЕРГИЯТА – ЕДИН НАРАСТВАЩ ПРОБЛЕМ.....	40
III. 4.1. ЕТИОЛОГИЯ.....	41
III. 4.1.1. АЛЕРГЕНИ	43
III. 4.2. ПАТОГЕНЕЗА.....	45
III.4.3. КЛАСИФИКАЦИЯ НА АЛЕРГИЧНИТЕ РИНИТИ	46
III.4.3.1.СЕЗОНЕН РИНИТ, ЦЕЛОГОДИШЕН РИНИТ И РИНИТ НА РАБОТНОТО МЯСТО.....	47
III.4.3.2. КЛАСИФИКАЦИЯТА AIRA.....	47
III.4.3.3. СЕЗОНЕН АЛЕРГИЧЕН РИНИТ	49
III.4.3.4. НЕАЛЕРГИЧЕН РИНИТ	49
III.4.3.5. ТЕЖЕСТТА НА АЛЕРГИЧНИТЕ РИНИТИ, БАЗИРАНА ВЪРХУ ВЛИЯНИЕТО ИМ ВЪРХУ КАЧЕСТВЕТО НА ЖИВОТ.....	50
III.4.4. ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА РИНИТИТЕ	51
III.4.5. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРИНЦИПИ.....	53
III.4.5.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРИНЦИПИ – ИЗБЯГВАНЕ НА АЛЕРГЕНА	53
III.4.5.2. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРИНЦИПИ – ФАРМАКОТЕРАПИЯ.	53
III.4.5.3. ИМУНОТЕРАПИЯ	56
III.4.5.4. ХИРУРГИЯ.....	57
III.4.5.5. ОБУЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТА.....	57
IV. МЕТОД.....	58
IV.1. АНАМНЕЗА	58
IV.2. ОБЕКТИВЕН РИНОЛОГИЧЕН СТАТУС.....	59
IV.3. АЛЕРГОЛОГИЧНИ ТЕСТОВЕ	60
IV.4. СУБЕКТИВНА ОЛФАКТОМЕТРИЯ С ОЛФАКТОМЕТЪРА НА ДИМОВ-РАЙКОВ	61
IV.4.1. АРОМАТИЧНИ ВЕЩЕСТВА, ВКЛЮЧЕНИ В ОЛФАКТОМЕТЪРА НА ДИМОВ РАЙКОВ.....	62
IV.4.2. УСТРОЙСТВО НА ОЛФАКТОМЕТЪРА НА ДИМОВ-РАЙКОВ	66
IV.4.3. РАБОТА НА ОЛФАКТОМЕТЪРА НА ДИМОВ-РАЙКОВ	70
IV.4.4. ИЗСЛЕДВАНЕ НА ОБОНЯНИЕТО С ОЛФАКТОМЕТЪРА НА ДИМОВ-РАЙКОВ.....	71
IV.5. АНАЛИЗ НА ДАННИТЕ.....	73
IV.5.1. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ	73

IV.5.2. ОБОНЯТЕЛЕН СКОР	74
V. МАТЕРИАЛ	77
V.1. ОПИСАНИЕ НА ГРУПАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ ОТ УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА” – ГРУПА НА ДЕЦАТА	77
V.1.2. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ В ТРИ ГРУПИ – А, R И J	78
V.2. ОПИСАНИЕ НА ГРУПАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ ОТ УМБАЛ „ЦАРИЦА ЙОАННА - ИСУЛ” – ГРУПА НА ВЪЗРАСТНИТЕ	79
V.2.1. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ В ТРИ ГРУПИ – 0, P И S	80
VI. РЕЗУЛТАТИ	83
VI.1. РЕЗУЛТАТИ ОТ АНАМНЕЗАТА И ОТОРИНОЛАРИНГОЛО-ГИЧНИЯ СТАТУС ПРИ ДЕЦАТА	83
VI.2. РЕЗУЛТАТИ ОТ АНАМНЕЗАТА И ОТОРИНОЛАРИНГОЛО-ГИЧНИЯ СТАТУС ПРИ ВЪЗРАСТНИТЕ	84
VI.3. РЕЗУЛТАТИ ОТ АЛЕРГИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ – КОЖНИ ТЕСТОВЕ	86
VI.4. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ПАЦИЕНТИТЕ	88
VI.4.1. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ДЕЦАТА ИЗВЪН СЕЗОНА	88
VI.4.2. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ДЕЦАТА, ПО АРОМАТИЧНИ ВЕЩЕСТВА, ПРЕЗ АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН	89
VI.4.2.1. ТЕРПЕНИОЛ	90
VI.4.2.2. ГЕРАНИОЛ	90
VI.4.2.3. ЦИТРАЛ	91
VI.4.2.4. МЕНТОЛ	91
VI.4.2.5. ОЦЕТНА КИСЕЛИНА	92
VI.4.2.6. СРАВНЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ НА ДЕЦАТА ПО ВРЕМЕ НА СЕЗОНА С НОРМАТА	92
VI.4.2.7. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ДЕЦАТА СПОРЕД СТЕПЕНТА НА ОБОНЯТЕЛНО НАРУШЕНИЕ ПО ОТДЕЛНИ ОДОРАНТИ ПО ВРЕМЕ НА СЕЗОНА.	94
А. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ТЕРПЕНИОЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА	94
Б. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ГЕРАНИОЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА	95
В. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ЦИТРАЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА	95
Г. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА МЕНТОЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА	96
Д. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ОЦЕТНА КИСЕЛИНА, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА	97
Е. ОБОНЯТЕЛЕН СКОР НА ДЕЦАТА, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА	97
VI.4.3. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПАЦИЕНТИ ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН ПО АРОМАТИЧНИ ВЕЩЕСТВА	99

VI.4.3.1. ОБОНЯТЕЛНА ФУНКЦИЯ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН ЗА ТЕРПЕНИОЛ	99
VI.4.3.2. ОБОНЯТЕЛНА ФУНКЦИЯ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН ЗА ГЕРАНИОЛ.....	100
VI.4.3.3. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН ЗА ЦИТРАЛ.....	101
VI.4.3.4. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН ЗА МЕНТОЛ.....	101
VI.4.3.5. ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН ЗА ОЦЕТНА КИСЕЛИНА	102
VI.4.3.6. СРАВНЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПАЦИЕНТИ С НОРМАТА	102
VI.4.3.7. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ПАЦИЕНТИТЕ СПОРЕД СТЕПЕНТА НА ОБОНЯТЕЛНО НАРУШЕНИЕ ПО ОТДЕЛНИ ОДОРАНТИ ПО ВРЕМЕ НА СЕЗОНА.	103
А. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ТЕРПЕНИОЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА	103
Б. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ГЕРАНИОЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА	104
В. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ЦИТРАЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА.....	104
Г. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА МЕНТОЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА.....	105
Д. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ОЦЕТНА КИСЕЛИНА, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА	106
Е. ОБОНЯТЕЛЕН СКОР НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПАЦИЕНТИ ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА	106
VII. ОБСЪЖДАНЕ	108
VII.1. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ АНАМНЕЗАТА И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧНИЯ СТАТУС ПРИ ДЕЦАТА.....	108
VII.2. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ АНАМНЕЗАТА И ОТОРИНОЛАРИНГОЛО-ГИЧНИЯ СТАТУС ПРИ ВЪЗРАСТНИТЕ.....	109
VII.3. ОБСЪЖДАНЕ НА ОБОНЯНИЕТО НА ДЕЦАТА	112
VII.3.1 СРАВНЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ НА ДЕЦАТА ПО ВРЕМЕ НА СЕЗОНА С НОРМАТА.....	119
VII.3.2. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ СПОСОБНОСТИ НА ДЕЦАТА И ПРИЛОЖЕНИЕ НА ОБОНЯТЕЛНИЯ СКОР	120
VII.4. ОБОНЯНИЕТО НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПАЦИЕНТИ.....	122
VII.4.1 СРАВНЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПО ВРЕМЕ НА СЕЗОНА С НОРМАТА	131
VIII. ИЗВОДИ	136
IX. РЕЗЮМЕ	137
ЛИТЕРАТУРА	141

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

2ФГ	2-фосфоглицерат
3ФГ	3, 2-фосфоглицерат
АДФ	аденозин дифосфат
АМФ	аденозин монофосфат
АТФ	аденозин трифосфат
КоА	коензим А
КоА-SH	коензим А - редуциран
кДНК	комплементарна ДНК
РНК	рибонуклеинова киселина
рРНК	рибозомална РНК
А	аденин
Ас-СоА	ацетил-коензим А
ACh	ацетилхолин
Af	актинови филаменти (filamenta actinia)
AIRA	комисията на СЗО за алергичен ринит и неговото влияние върху астмата (англ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)
Ala	аланин
Arg	аргинин
ASA	ацетилсалицилова киселина
Asn	аспарагин
Asp	аспартат
Ag	антиген
At	антитяло
BSIT	кратък обонятелен идентификационен тест („Brief Smell Identification Test”)
C	цитозин
Cy	цитоплазма (cytoplasma)
CaM	калмодулин
Cb	базално телце (corpusculum basale)
Cjc	клетъчен свързващ комплекс (complexus junctarum cellularum)
CoQ	коензим Q (убихинон)
Cri	митохондриална киста (crista mitochondrialis)
Da	далтон
DG	<i>sn</i> -1,2-диацилглицерол
dTMP	Тимидин монофосфат
EGF	епидермален растежен фактор
ER	ендоплазмен ретикулум
F	фенилаланин
fMRI	функционално магнитно резонансно изобразяване
fPET	функционална позитронна емисионна томография
G-olf	Обонятелен G-белтък
GPCRS	G-протеин куплирани рецептори (G-Protein-Coupled Receptors)
HORDE	изследване за обонятелни гени (the Human Olfactory Receptor Data Exploratorium)

ICAM	междуклетъчната адхезионна молекула
IF	инициализиращ фактор
Ig	имуноглобулин
IMP	inosine monophosphate
InsP ₃	инозитол 1,4,5-трифосфат
IP ₁	инозитол -1-фосфат
IP ₃	инозитол 1,4,5- трифосфат
Ma	макула адхеренс (macula adhaerens)
Mam	митохондриален матрикс (matrix mitochondrialis)
MCAB	моноклонални антитела
MHC	главен комплекс на тъканната съвместимост
Mi =	митохондрия (mitochondria)
Mm =	митохондриална мембрана (membrana mitochondrialis)
NAD ⁺	никотинамид аденин динуклеотид
NADH	никотинамид аденин динуклеотид - редуциран
NADP ⁺	никотинамид аденин динуклеотид фосфат
NADPH	никотинамид аденин динуклеотид фосфат- редуциран
NARES	неалергичен ринит с еозинофилия
NMN	никотинамид мононуклеотид
OBP	одорант свързващи протеини
OSIT	идентификационен тест с обонятелни пръчици (odor stick identification test)
P	плазмалема (plasmalemma)
PC	фосфатидил холин
PCR	полимеразна верижна реакция
PDGF	тромбоцитен растежен фактор
PG	простагландин
Phe	фенилаланин
RER	гранулиран ендоплазмен ретикулум
Ser	серин
SLIT	сублингвална имунотерапия
SOIT	скандинавски обонятелен идентификационен тест (Scandinavian Odor Identification Test)
T	тимин
Trp	триптофан
U	урацил
UPSIT	обонятелен идентификационен тест на Пенсилванския университет "University of Pennsylvania Smell Identification Test"
Val	валин

I. У В О Д

Усетът на обонянието е едно от основните сетива, както за хората, така и за животните. Обонянието позволява на гръбначните и на другите организми с обонятелни рецептори да идентифицират храна, сексуални партньори, хищници. Мирисната информация е източник едновременно и на чувствени удоволствия (мирис на цветя и парфюми), а така също и на предупреждаващи сигнали за опасност (напр. развалена храна, пожар, опасни химикали). Често пъти на обонятелните разстройства не се гледа сериозно, тъй като за тях се приема, че са свързани с „низшите сетива” – тези, отговорни за емоционалния живот, за разлика от „висшите сетива”, обслужващи интелекта (Schiffman (189), Van Toller (215)). Съвременният нисък статус на обонянието е резултат от преоценката на сетивата от философите и учените на 18 и 19 век. Обонянието било разглеждано, като нискоразрядно, примитивно, дивашко и животинско, тъй като то е от тези сетива при които контрола е загубен. Всяко вдишване изпраща върху рецепторите на носа въздух натоварен с молекули носещи потенциала, неприятна и нецензурирана информация към мозъка.

Хипократ (4 век пр.н.е.) първи предполага, че болестите биха могли да се диагностицират по отделяните миризми (телесната миризма). Авицена (10 век.н.е.) изследвал миризмата на урината за да открива болести (Zattore (230)). Наскоро започнаха да се използват кучета за откриване на ракови клетки в тялото на човека (Wise (222)).

Обикновено не си даваме сметка за обонянието, но когато го загубим сякаш сме оглушали или ослепели. Обонянието е един от важните начини чрез които заобикалящата среда комуницира с нас. То играе важна роля при нашето взаимодействие с околната среда, поради което оказва директно влияние върху човешкото поведение и може да доведе до значително снижение в качеството на живот (Деспотов (5), Estrem (65)).

При оценката на пациент, който би могъл да има възможно обонятелно нарушение – „хипосмия“, клиницистът разполага с няколко инструмента за това. Анамнеза, обективен преглед и изследване на обонянието (тук може да се добави и изследване на вкуса). По този начин може да се достигне повечето от информацията за етиологията на възможна хипосмия.

Алергичният ринит е сред десетте най-чести причини за посещение на личния лекар (Benninger (27), Европейски консенсус за риносинуситите (66)). Въпреки, че обикновено не е тежко заболяване, той в значителна степен засяга социалния живот на индивидите, засяга представянето в училище и работоспособността (Stammberger (201), Vuurman (219)). Нещо повече, средствата изразходвани за лечението на ринита са значителни. Възможната връзка между алергичния ринит и другите заболявания, като астма, синусити, среден отит, носна полипоза, инфекции на горните и долните дихателни пътища, трайни разстройства на обонятелните способности и дори ортодонтски аномалии, трябва да се взема предвид при социоикономическото влияние на болестта (Banerji (24), Fokkens и Lund (74), Landis, Giger (117), Settipane, Chafee (194), Seybt, Mc Mains (195)).

II. Ц Е Л И З А Д А Ч И

Да се установи състоянието на обонятелната функция при пациенти (деца и възрастни) с доказани алергични заболявания на горните и долните дихателни пътища по време на и извън алергичните сезони. За да осъществим тази цел си поставихме следните задачи:

1. Да се установи се връзката между тежестта и продължителността на алергичното заболяване на носа и възможните увреждания на обонятелната система.
2. Да се определи ролята на рутинното обонятелно изследване.
3. Да се създадат критерии за количествена оценка на обонянето за всички одоранти, която да спомага за по-лесното класифициране на пациентите по обонятелни нарушения и за нуждите на експертната оценка.
4. Да се предложи осъвременяване на референтните нормални стойности на относителните обонятелни прагове, определени за българския олфактометър.

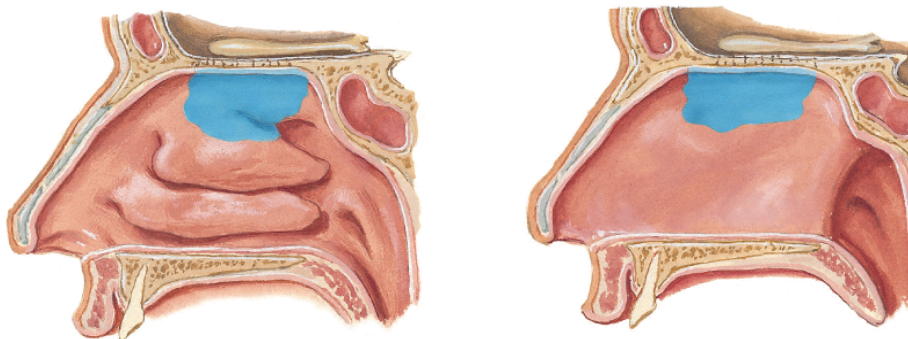
III. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

III.1. АНАТОМИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИЯ АНАЛИЗАТОР.

Обонятелния анализатор се състои от периферна (рецепторна) част и от централни пътища и отдели.

III.1.1 РЕЦЕПТОРНА ЧАСТ НА ОБОНЯТЕЛНИЯ АНАЛИЗАТОР

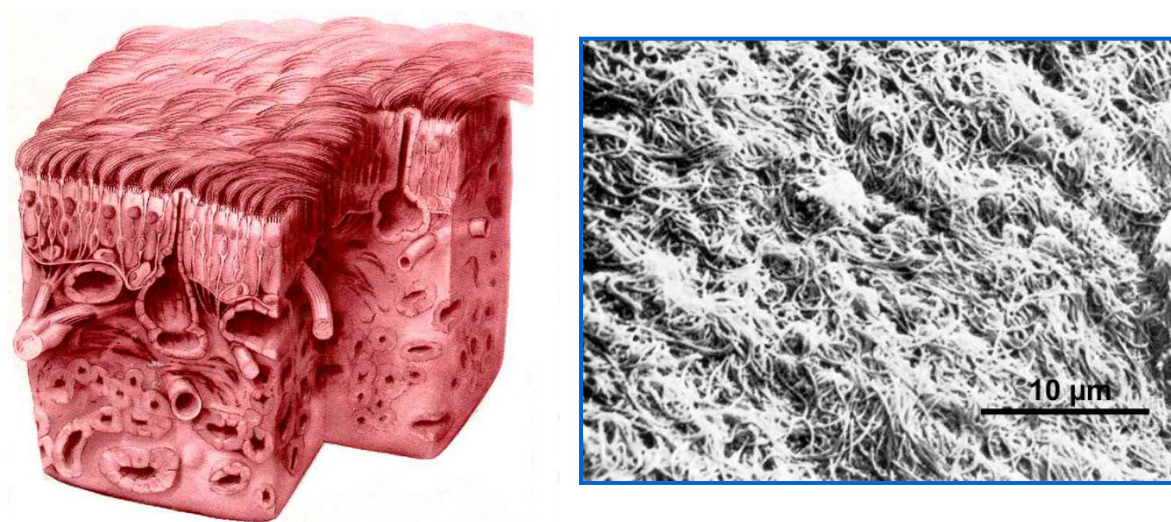
Носната лигавица на човека е разделена функционално и морфологично на две зони: дихателна (*regio respiratoria*) и обонятелна (*region respiratoria*) (Ценев (10)). Рецепторната обонятелна зона се намира в горната част на носната кухина. Тя е ограничена от горна носна конха, срещуположната част на носната преградка и решетъчната кост на черепа (фиг. 1). Обонятелната зона във всяка една от носните половини обхваща около 2,5 кв.см и съдържа приблизително 50 000 000 първични сензорни рецепторни клетки (обонятелни неврони) (Ценев (10)).



Фигура 1. Разпределение на обонятелната лигавица в носната кухина.

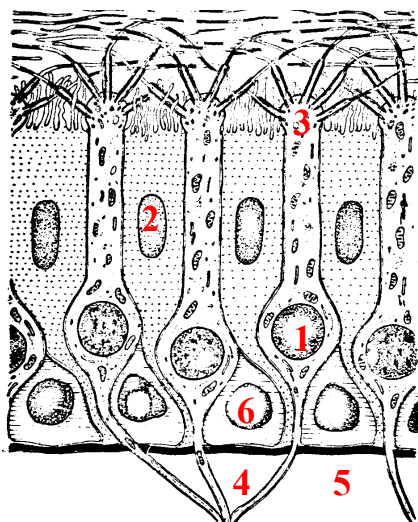
Слизестият епителоподобен слой, покриващ обонятелната зона се отличава от респираторния по жълтокафявия цвят, дължащ се на пигмента,

включен в обонятелните сетивни клетки. Този епител, заедно с подлежащия съединително-тъканен слой образуват обонятелната лигавица. Те са разделени едни от друг с т.н. обонятелна базална мембрана. Носната повърхност на епителоподобния слой е покрита с т.н. вътрешна обонятелна мембрана. И двете мембрани следва да се разглеждат като глиални образувания (Ценев (10)).



Фигура 2. Рисунка и електронно-микроскопска снимка на обонятелната лигавица.

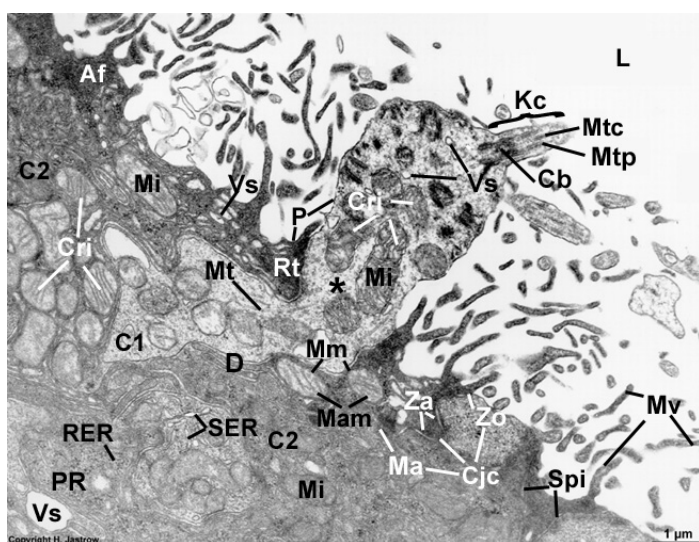
Рецепторният слой на обонятелния епител се състои от три типа клетки: сетивни, опорни и базални (фиг. 3).



1. обонятелни неврони;
2. опорни клетки;
3. vesicula olfactoria;
4. filla olfactoria;
5. lamina basalis;
6. базални клетки;

Фигура 3. Клетки, включени в обонятелния епител.

а. **Обонятелните сетивни клетки** имат вретеновидна форма, наподобяваща бухалка (кегла). Те са биполярни с два израстъка: централен (аксон) и периферен (дендрит). Периферните израстъци се промъкват до свободната повърхност на обонятелния епител и завършват с овално образувание - обонятелна брадавичка (*vesicula olfactoria*). От нея излизат 6-12 тънки, нишковидни реснички – обонятелни киноцилии (антени). Във всяка обонятелна антена се съдържат 9 чифта разположени по периферията фибрили и две нечифтни централни фибрили с диаметър 200 Å (фиг. 4).



- L = Lumen nasi;
- Af = Filamenta actinia;
- C1 = Cytoplasma;
- Cb = Corpusculum basale;
- Cjc = Complexus junctarum cellularum;
- Cri = Crista mitochondrialis;
- D = Junctiones intercellulares digitiformes;
- Kc = Kinocilium;
- Ma = Macula adhaerens;
- Mam = Matrix mitochondrialis;
- Mi = Mitochondria;
- Mm = Membrana mitochondrialis ;
- Mt = Microtubului;
- Mv = Microvilli;
- P = Plasmalemma;
- RER = ендоплазмен ретикулум;

Фигура 4. Ултраструктура на обонятелната везикула (H. Jastrow & Irem Karlioiva).

Централните фибрили започват от базалното телце на обонятелната антена и отиват до самия връх. Обонятелните антени лежат тангенциално на повърхността на обонятелния епител. Тяхната дължина е трудно да се определи, тъй като се увреждат при обработката на препаратите, но се предполага, че са по-дълги от 200 μm. Вследствие на тази значителна дължина, обонятелните киноцилии образуват сплетение от нервни влакна, което покрива обонятелната рецепторна зона и обезпечава изключително тесния контакт между молекулите на мирисните вещества и сетивните обонятелни клетки. В тялото на обонятелната клетка е разположено, голямо, с правилни контури ядро (Ценев (10)). В цитоплазмата се

наблюдават множество вакуоли, рибозоми, полизоми, гранулиран ендоплазматичен ретикулум, напомнящ цистерните на секреторните клетки, но секреторни гранули не се откриват. Вторият израстък на обонятелната клетка – аксона, се отделя от тялото на клетката под ъгъл. Аксоните пробиват базалната мембрана и се групират в обонятелни връвчици – *fila olfactoria* – и преминават през решетъчната кост на черепа, като образуват обонятелният нерв. Обонятелните сетивни клетки притежават забележителни регенераторни способности, в които участва и азотния оксид, в ролята на медиатор (Roskams, Bredt (179)).

b. Вторият вид клетки са опорните. Богатството на ултраструктурата им с наличие на мощна система от гладки мембрани, вероятно имащи отношение към полизахаридния синтез, тонофибрили, много химични и биологични активни субстрати, показват, че те изпълняват не само опорна, но и трофична функция. Наредени са в няколко реда по 8-10 клетки, като обгръщат сетивните обонятелни клетки. Характерно за тях е, че липсват обонятелни киноцилии, а притежават микровили, които фактически са израстъци на цитоплазмата, лишени от фибрилерна структура и базално телце. Пигментни гранули в опорните клетки у човек не са наблюдавани (Amoore (13)).

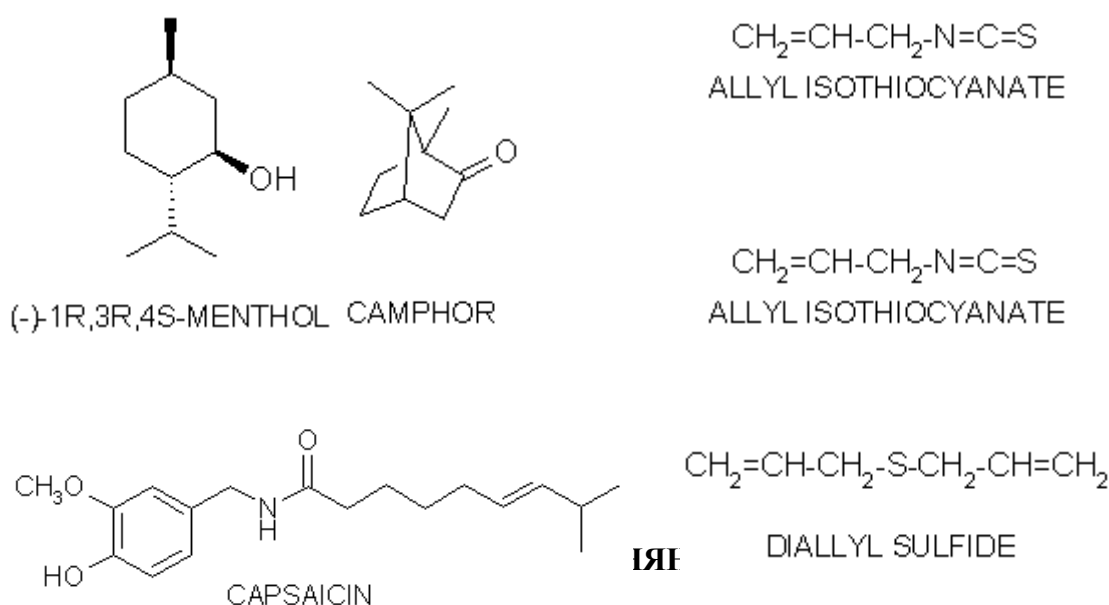
c. Базалните клетки са в същност опорни, които се разполагат на базалната мембрана. Те също имат множество микровили, които обкръжават централните израстъци (аксоните) на рецепторните обонятелни клетки. Съединителната тъкан на обонятелната лигавица е типично рехава съединителна тъкан, богато снабдена с кръвоносни и лимфни съдове. Наред с нервните влакна, излизащи от сетивните обонятелни клетки, се намират вегетативни влакна и неврони на троичния нерв, които инервират обонятелната зона (Leffingwell (123)). Тук се разполагат и дисталните части на баумановите жлези.

d. Баумановите жлези отделят течността, която покрива

обонятелния епител. Те се развиват от епителоподобния рецепторен слой на ембрионалната обонятелна лигавица. Баумановите жлези се отнасят към тръбестоалвеоларните жлези. Апикалната им повърхност е покрита с микровили (Rubin (182)). Баумановите жлези имат двойна секреция – екскреторна, насочена към просвета на жлезата, и инкреторна – в съдовете, идващи в контакт с дисталните им отдели. Секретът на баумановите жлези е предимно серозен (Savic (184)). Той овлажнява обонятелната лигавица и представлява универсален разтворител на мирисните вещества (Ценев (10)).

е. **N. trigeminus в обонятелния епител** За отбелязване е необикновено богатата инервация от тригеминални рецептори на обонятелната и респираторна част на носната кухина, която може да се разглежда като своеобразно рецепторно поле. Докато обонятелната рецепторна система е тясно локализирана при хората, петият черепномозъчен нерв (n.trigeminus – отговарящ за сензорна информация от лицето, зъбите, устата, по-голямата част на скалпа и моторни сигнали за дъвкателната мускулатура) осигурява втори набор от нервни окончания, пренасящи усета за топло, студено, болка и допир от устата, очите и носната кухина (Ценев (10)). Съществуват голям брой химически стимуланти, които предизвикват ефекти, описвани като топло, студено, смъдене, дразнене. Така напр. левоментолът (laevo-menthol или (-)-menthol), в умерено количество предизвиква усещане за хлад по хода на тригеминалните окончания, а ако се приложат по-големи количества се появява усещане за парене (Oppenheim (160)). Този тип на описание на усещанията, често пъти е ограничен в рамките на носа, устата и очите, но също така възниква по зони на кожата, чиято сетивност не се обслужва от V ЧМН (напр. гениталиите). Следователно стимулантите биха могли да активират най-разнообразни нервни окончания. По подобен механизъм, камфорът, който е доста по-ароматен от ментола, също предизвиква усет за

хлад по хода на тригеминалните окончания. Ohloff (156) постулира, че “приблизително 70% от всички мирисни вещества стимулират троичния нерв, макар че като цяло неговите рецептори са няколко пъти по-слабо чувствителни от обонятелните рецептори”. Други вещества, които често се използват като стимуланти на троичния нерв са изотиоцианат (isothiocyanate - горчица), капсаицин (capsaicin – лютив червен пипер, лютити чушки, чили сос) и диалил сулфид (diallyl sulfide – лук) (Neff (151), Araneda, Firestein (17), Araneda (18)). (фиг.5).



Фигура 5. Стимуланти на троичния нерв.

а. *Bulbus olfactorius*. Обонятелната луковица е разположена по долната страна и в началото на *sulcus olfactorius*, намиращ се по орбиталната повърхност на фронталния лоб. Възприема входящите сигнали от обонятелните сензорни неврони, чийто невронални влакна се обединяват в около 20 снопчета (*fila olfactoria*), преминаващи през отворчетата на *lamina cribrosa*. Обонятелната луковица и обонятелния път, които директно пренасят входящите сигнали към обонятелната кора започват развитието си под формата на кух дивертикул по пода на примитивната мозъчна хемисфера. Базалната част се издължава за да

формира *tractus olfactorius* и при човешки фетус – кухината на обонятелната луковица („обонятелен вентрикул”). След това, стените на издължения *tractus olfactorius* се сливат и той постепенно облитерира. (Zusso (236)). Понякога мястото на бившата кухня се маркира от вестигиални групи от модифицирани епиндимни клетки. По този начин обонятелната луковица придобива радиална организация с определен брой надлежащи слоеве. Този ламинарен строеж е добре дефиниран при много бозайници, включително и в човешкия фетус, но става по-слабо забележим с узряването на мозъка (Zattore (227)). Обонятелната луковица притежава ясна ламинарна структура (Pinching(167)) – ще прегледаме слоевете от вън навътре, както следва:

б. Слой на обонятелния нерв. Състои се от немиелинизираните аксони на обонятелните неврони. Поради непрестанното обновяване на рецепторните клетки, аксоните в този слой се намират в различен стадий на растеж, зрялост и деградация (Pinching(167));

с. Гломеруларен слой. Изграден е от тънък слой от гломерули, които са пронизани от постъпващите влакна на обонятелните неврони, които се отделят строго в гломерулите и синаптират върху терминалните дендритни туфи (четки) на вторичните обонятелни неврони. Вторичните обонятелни неврони биват митрални, четковидни и перигломеруларни (Zattore (229));

д. Външен плексиформен слой. Състои се от главните и вторичните дендрити на митралните и четковидните клетки. Този слой се дели на още два слоя: повърхностен – съдържащ предимно телата на четковидните клетки и дълбок слой – съдържащ предимно телата на секундерните дендрити;

е. Слой на митралните клетки. В него, под формата на тънък слой са разположени телата на големите митрални клетки, всяка от които изпраща единичен главен дендрит към гломерулите, множество вторични

дендрити към външния плексиформен слой и единичен аксон към дълбоките слоеве на лукувицата.

f. **Вътрешен плексиформен слой.** Съставен е от аксони, възвратни и дълбоки колатерали на митралните и четковидните клетки, а също така и телата на някои зърнести клетки (Zattore (228));

g. **Слой на зърнестите клетки.** Тук е разположено мнозинството от зърнестите клетки, заедно с техните повърхностни и дълбоки израстъци. Представяват огромно количество, напр. 3×10^6 при плъх и са подредени на малки плътни струпвания. Този слой се прекосява от голям брой центрипетални и центрифугални нервни влакна;

h. **Перивентрикуларен (субепиндимен) слой.** За да сме изчерпателни трябва да споменем и този слой. Това е най-дълбоката структура на обонятелната луковица, която е разположена около облитериралия булбарен вентрикул.

i. **Невронални елементи на обонятелната луковица.** Подобно на другите области в мозъка и те се разделят на три категории: входящи, изходящи и вътрешни. Както вече споменахме по-горе, входящите сигнали в обонятелната луковица постъпват най-вече от обонятелните сензорни неврони, но имаме също така и входящи сигнали постъпващи от най-разнообразни места в мозъка. Всички сензорни аксони са немиелинизирани и групирани в снопчета, които се разделят и преплитат след като проникнат във вътрешността на *bulbus olfactorius*, където завършват върху гломерулите (Ljungdahl (129)).

j. **Обновяване на сензорните обонятелни неврони.** Една важна и изключителна черта на обонятелните сензорни неврони е тяхното непрестанно заместване от стволови клетки, разположени в обонятелния епител. Това означава, че за да се посрещне това непрестанно remodelиране, в гломерулите би следвало да се поддържа голяма специфичност на синаптичните свързвания (Kosaka (109)). Тази степен на

пластичност не се открива никъде другаде в централните отдели на ЦНС на бозайниците и нейната молекулярна основа още не е изяснена. Обонятелните сензорни неврони съдържат специален пептид – обонятелен маркерен протеин, а също и високи концентрации на дипептидът карнозин. Те нямат невротрансмитерна функция в гломерулите. Обонятелната нервна глия съдържа също така и глиален фибрилерен кисел белтък, подобен на този открит в астроцитите от ЦНС (Tanabe (203)). В слоя на обонятелния нерв на израстналия индивид е открит белтъка ламинин. Счита се че може би той е свързан с непрестанното ремоделиране на обонятелни аксони, постъпващи в луковицата от обонятелния епител.

k. **Входящи (центрифугални) влакна.** Центрифугалните влакна, постъпващи в обонятелната луковица, възникват от разнообразни места в мозъка и завършват в строго определени слоеве (Macrides и Davis 1985 (132); Shepherd и Greer 1990 (196)). Невроните в *nucleus olfactorius anterior* изпращат своите аксони в *bulbus olfactorius*, където техните различни слоеве завършват в различни популации на зърнести клетки. Колатерални на аксони от пирамидни неврони, разположени в обонятелната кора (вж. по-долу) също достигат обонятелната луковица и завършват предимно върху слоя на зърнестите клетки. В диагоналната лента на Бросса (*stria diagonalis*) е разположен *nucleus limbicus horizontalis*, изграден от холинергични неврони, чийто аксони завършват предимно в перивентрикуларните части на гранулозния слой. Други важни, химически дефинирани аферентации пристигат в луковицата от *locus coeruleus pontis* и *raphe nucleus mesencephalici*. Посредством тези центрифугални аферентации мозъка оказва значително ниво на контрол в луковицата.

1. **Изходящи (центрипетални) влакна.** Главните неврони в *bulbus olfactorius* са митралните и четковидните клетки. Техните аксони формират изходящите влакна, които притежават центрипетален ход и съставляват *tractus olfactorius*.

т. **Митрални клетки.** Най-общо казано, всяка митрална клетка дава начало на единичен първостепенен дендрит, който преминава през външния плексиформен слой за да завърши като четчица (туфа) от разклонения в гломерула. Всяка митрална клетка, също така дава начало на латерално насочени вторични дендрити, които се разклоняват в много по-малка степен от първостепенните дендрити и завършват в външния плексиформен слой.

п. **Четковидни клетки.** Четковидните и митралните клетки имат подобен морфологичен строеж, но четковидните са разположени по-повърхностно във външния плексиформен слой. Идентифицирани са три главни групи четковидни клетки (Shepherd и Greer 1990 (196)):

1. **Средни четковидни клетки.** Представяват основната популация, като притежават няколко тънки базални дендрити и първичен дендрит, който завършва в затвореното пространство на четковидни дендрити в гломерула. Техните аксони влизат в състава на *tractus olfactorius*, но дават и колатерали за вътрешния плексиформен слой. Важно е да отбележим, че техните проекции завършват на места в обонятелната кора, различни от тези на митралните клетки;

2. **Външни четковидни клетки.** Притежават дендрити с отличаващ се модел на разклоняване и дават колатерали за вътрешния плексиформен слой и близкия слой на зърнестите клетки. Представяват интерневрони и биват класифицирани като вътрешни неврони.

3. **Вътрешни четковидни клетки.** Наподобяват вида и позицията на най-външните митрални клетки.

Подобно на митралните клетки, четковидните клетки също използват глутамат/аспартат като невротрансмитер, но за някои се твърди, че притежават допаминергични дендрити (Halász и сътр. 1981 (89), Halász, 1995 (88)).

Основният невротрансмитер на зърнестите клетки е гама аминомаслена киселина. Като допълнение към класическите невротрансмитери, в обонятелната луковица бяха локализирани множество неuropeптиди, като повечето от тях се секретират от вътрешни интерневрони, често в съчетание с класическите невротрансмитери гама аминомаслена киселина, допамин или глутамат/аспартат. В някои зърнести и перигломеруларни клетки е би открит енкефалин, а в четковидните клетки и **субстанция Р** (Kream (110)). И накрая, в центрифугалните аферентации на обонятелната луковица е бил открит и лутеин освобождаващ хормон (Everitt и сътр. (67, 68)).

III. 1.2.1. ОБОНЯТЕЛЕН ПЪТ

Обонятелният път (*tractus olfactorius*) напуска обонятелната луковица в задната и част, за да продължи по долната (орбиталната) повърхност на фронталния лоб, залягайки в *sulcus olfactorius* (Zwaardemaker, 1895 (240)). Както вече видяхме, *tractus olfactorius* се състои от: 1) центрипеталните аксони на митралните и четковидните клетки и от 2) центрифугални аксони с най-разнообразен произход, като напр.: срещуположната обонятелна луковица и срещуположното предно обонятелно ядро, които се прекръстосват през *commissura anterior*; холинергичното лимбично хоризонтално ядро от *stria diagonalis Brocca*; аксони от неврони, разположени в стволите ядро и особено от норадренергичния *locus coeruleus pontis* и от серотонинергичното дорзално ядро на мезенцефалона (*nucleus raphe dorsalis mesencephalici*) (Ramón y Cajal (172)). Назад, характеристичните клетъчни слоеве на *bulbus olfactorius* постепенно изчезват, като единствено слоя на зърнестите клетки остава набелязан в обонятелния път, под формата на разпръснати мултиполарни неврони, наречени *nucleus olfactorius anterior*. То се

разпростира в обонятелните стрии (*striae olfactoriae*) и обонятелните триъгълници (*trigona olfactoria*) до сивото вещество на препириформената кора, *substantia perforata anterior* и прекомисуралните септални зони . Множество центрипетални аксони на митрални и четковидни клетки преминават от тук или дават колатерални към *nucleus olfactorius anterior*, чийто аксони, заедно с аксоните на останалите неврони насочват влакната от луковицата към обонятелните стрии (Leinders, Trese, Greer, Schepherd, Zufall (124)).

а. ***Substantia perforata anterior***. Тази важна топографска зона по база на мозъка е разположена каудално на *trigonum olfactorius*, като се разделя на обонятелни стрии в ъгъла с *chiasma opticum* и продължава в страни и каудално от *uncus*. Продължава медиално, над оптичния път и сивото вещество на *tuber cinereum*, като отпред остава *gyrus paraterminalis*. В страни достига *limen insulae* за да се продължи в препириформената кора. Каудално, *substantia perforata anterior* се слива с периамигдалоидната зона (*gyrus semilunaris*). С достигането си до *substantia perforata anterior*, пътят на обонянето се приплесква и скосява навън в обонятелен триъгълник - *trigonum olfactorius* (наречен още – обонятелна пирамида). Влакната от каудалните ъгли на триъгълника се продължават в медиална и латерална обонятелни ивици, които заграждат *предната перфорирана триъгълна субстанция*. *Stria olfactoria lateralis* следва антеро-латералния ръб на *substantia perforata anterior* под формата на снопче, продължаващо се към *limen insulae*. Тънката ивица сиво вещество, покриваща *stria olfactoria lateralis* представлява *латералната обонятелна гънка*, която на страни се слива с *gyrus ambiens* – част от *limen insulae*. Латералната обонятелна гънка и *gyrus ambiens* формират препириформената кора, като преминават каудално в енториналната зона на *gyrus parahippocampalis*. Препириформените, преамигдалоидните и енториналните зони (поле 28), заедно съставляват т.нар. пириформен дял. Той представлява проминентна

структура и при макросмичните бозайници и при феталното развитие (Langenau (119)).

б. **Обонятелна кора.** Обонятелната кора се дефинира, като зона, в която посредством обонятелния път постъпват директни входящи сигнали от обонятелната луковица и за разлика от другите сензорни системи – без междинно преминаване в таламуса. Тази очевидна уникалност на обонятелната кора, обаче, не е тъй абсолютна, както може би изглежда на някои, доколкото стана ясно, че първичната обонятелна кора изпраща до полета от орбито-фронталния неокортекс директни и индиректни (които се прекъсват в *nucleus dorsalis ventralis thalami*) проекции. Най-голямото обонятелно поле е *пириформената кора* (наречена още препириформена кора).

с. **Предното обонятелно ядро** е най-ростралното от структурите инервирани от обонятелната луковица. Това е корова структура с беден на слоеве строеж, който притежава повърхностен плексиформен слой (I слой), слой на компактни пирамидни клетки (II слой), и слой на полиморфните клетки (слой III). Еферентациите от *bulbus olfactorius* завършват предимно в повърхностната половина на повърхностния плексиформен слой (слой Ia). От своя страна, центрифугалните еферентации, предназначени за обонятелната луковица започват от слоеве II и III. Централните проекции на предното обонятелно ядро включват пириформената кора.

д. **Пириформената кора** (палеокортекс) притежава трислоен строеж, състоящ се от повърхностен плексиформен слой (I слой), повърхностен слой от компактни клетки (II слой) и дълбок слой с по рехаво подредени клетки (слой III). Повърхностните части на I слой (слой Ia) приемат влакна от обонятелния път и то предимно аксони на митралните клетки, които завършват върху дисталните дендрити на пирамидните клетки от дълбоките II и III слой. По-дълбоките части на външния плексиформен слой (слой Ib) приемат асоциативни влакна от обонятелните кортикални

полета, като завършват върху по-проксималните сегменти на апикалните дендрити на пирамидните клетки. Проекциите на тази първична обонятелна кора се разпространяват в много области, включително към неокортекса, таламуса (особено орбито-фронталната кора и *nucleus dorsalis medialis thalami*), хипоталамуса и амигдалата. Проекциите на пирамидните клетки в пириформената кора към инсуларния неокортекс, припокрива в известна степен аферентациите към същата зона, постъпващи от пътя на вкуса. При разглеждането на функциите на пириформената кора, Хаберли подчертава нетопографската природа на входящите сигнали от обонятелната луковица и наличието на системи от вътрешни асоциативни влакна, които опосредствяват пространствено разпределената позитивна обратна връзка върху пирамидните клетки. Той предполага, че този начин на свързване, заедно с един „цялостен обонятелен код” (следствие от нетопографското подреждане на входящите сигнали от луковицата), означава че обонятелната кора е място на асоцииране на обонятелните стимули с паметовите следи от предишни обонятелни стимули (Hopfield (93)).

f. **Амигдала.** Функцията на амигдалата при приматите и човека не се доминира от обонянието, както е например при много други бозайници. Тази система липсва при човека и човекоподобните маймуни, при които съществуват директни проекции от обонятелната луковица към предното корово ядро, ядрото на латералния обонятелен тракт и най-вече към периамигдалоидната кора.

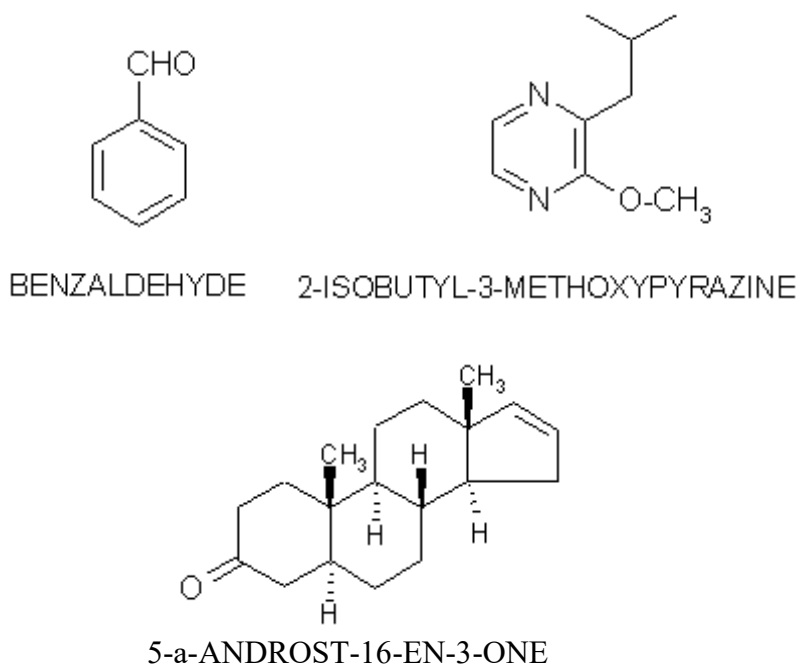
g. **Енториналната кора** (28 поле по Бродман) е най-задната част на пириформената кора. Състои се от два региона – медиален и латерален (съотв. полета 28a и 28b по Бродман – 1909). Приема се че е енториналната кора има 6 слоя, въпреки че в ростокаудалното продължение на енториналната кора са описани до 23 полета (Amaral и Insausti (12)). Латералните части на енториналната кора получават влакна главно от

обонятелната луковица, както и от пириформената и препириформената кора. Обширни зони от неокортекса също изпращат множество проекции към енториналната кора. Самият неокортекс е основен източник на аферентации към *gyrus dentatus* и амониевия рог от хипокампалната формация и посредством *fasciculus uncinatus* – към фронталния лоб.

Споменатите по-горе области представляват основни места за обработка на обонятелната информация и са свързани директно с обонятелната луковица (Quershy, Kawashima (170)).

III.2. ОБЩА ФИЗИОЛОГИЯ НА ОБОНЯНИЕТО

а. **Одорант свързващи белтъци.** През 1979г. Стивън Прайс и сътрудници (84), откриха белтък в обонятелния епител, който се свързва с веществото анизол (anisol). По същото време Фесенко и сътр. (71), откриват белтък, който свързва камфора. От тогава насетне бяха открити голям брой от т.нар. “одорант свързващи белтъци” или OBP’s (от Odorant Binding Proteins).



Фигура 6. Примери за лиганди на одорант свързващите белтъци

Установиха се белтъци свързващи вещества като: бензалдехид (черешово-бадемов аромат), 2-изобутил-3-метоксипиразин (2-isobutyl-3-methoxypyrazine аромат на пипер), 5-а- adrost-16-en-3-one (миризма на урина - фиг.6). Макар че ролята на одорант свързващите белтъци все още да не е изяснена напълно, една от предполагаемите им роли е че те се свързват липофилно за мирисните молекули във водно/липидната среда на мукуса), като по този начин увеличават концентрацията им в него. След това тези белтъци улесняват транспорта на свързаните за тях мирисни молекули през мукусния слой до рецепторите, разположени по обонятелната мембрана (Ninomiya, Kurenuma (153), Singer, Weisinger-Lewin (198), Singer, Michael (199)).

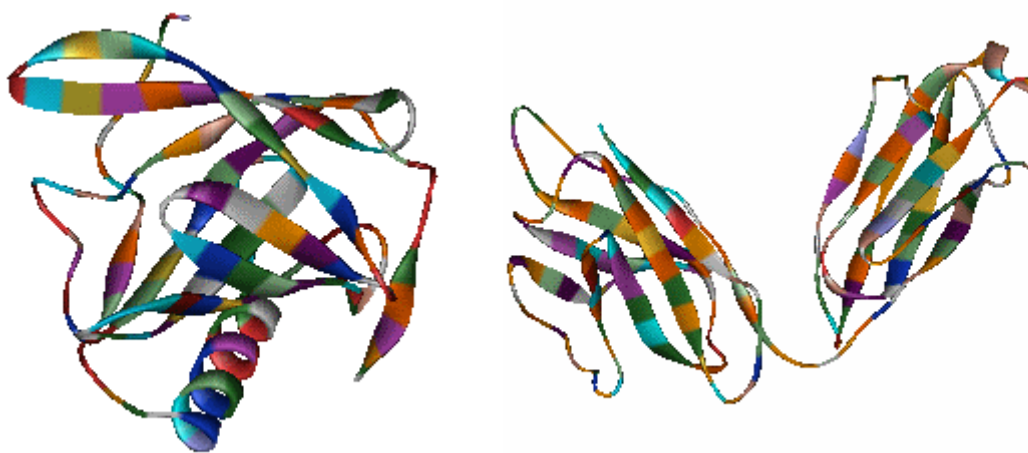
Друга предполагаема тяхна функция е че те се свързват и за лиганда (мирисната молекула) и за рецептора и подпомагат транспорта през обонятелната мембрана. Т.е. действат подобно на филтър, който предотвратява свързването на големи количества мирисни молекули с рецепторите (свръхнасищане) (Zufal, Munger (237), Frank Zufal, Terese Leinders-Zufal, 1997 (238), Frank Zufal, Terese Leinders-Zufal, 2000 (239)).

Ролята на одорант свързващите белтъци стана по-ясна през 2000г., когато се характеризираха човешките липокалини. Липокалините са белтъци участващи процеса на свързване на мирисни молекули. Представяват транспортни протеини на хидрофобни молекули в множество телесни течности. В областта на устата (носен секрет, слюнка, слъзи) те играят роля на биосензор за околната среда, като се предполага че участват в откриването на миризми и феромони (Rodriguez, Greer, Mombaerts (176)). Човешките одорант свързващи белтъци (IIa) се експресират строго в структурите на носната кухина, слюнчените и слъзните жлези, а също и в белия дроб, докато човешките одорант

свързващи протеини (Ib) имат по силна експресия в органите свързани с половата сфера – простата и млечни жлези (Lacazette (115)) (фиг.7).

Въпреки че по аналогия през 1988г. Прайс (169) беше открил моноклонални антитела (МСАВ) свързващи се с одоранти (анизол и бензалдехид). През 1999 изследователи към лабораторията Pluckthun (Университет Цюрих) (118) показаха моноклонални антитела, насочени срещу един малък хидрофобен хаптен – тразеолид (traseolide – търговска форма на мускус, 5-acetyl-1, 1, 2, 6-tetramethyl-3-isopropylindane).

Последователностите на вариабилния регион на антитялото, се оказаха че принадлежат към групи с различна последователност, като бяха проучени свързващите характеристики на кореспондиращите фрагменти на антителата.



Фигура 7. Компютрен модел на одорант свързващи белтъци

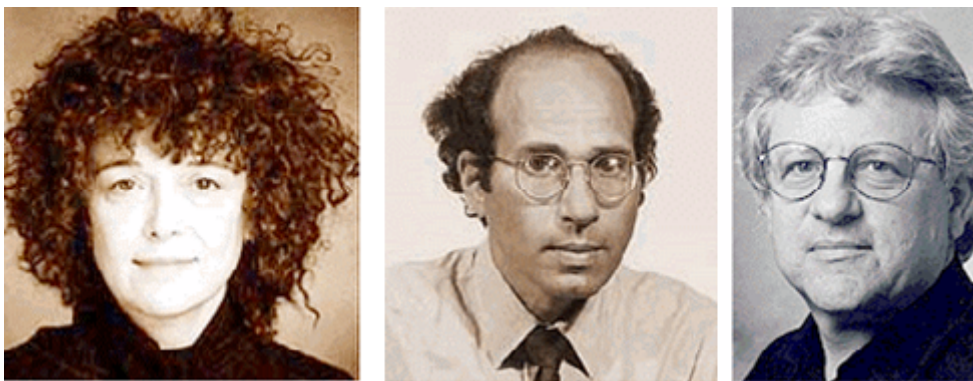
За да се изясни структурната основа на специфичността на свързването, те определиха кристалната структура на фрагмента, който се свързва с тразеолида (ниво на резолюция 2,6Å!). Кристалната структура показва че в свързването участват единствено Ван дер Валсови взаимодействия (Togii, Sagan (208)). Структурното разбиране на мирисната специфичност на дадено антитяло ни позволява да вникнем във физичните

принципи на това как възниква специфичността към подобни хидрофобни молекули.

Напредъкът в областта на молекулярната биология, *in situ* хибридизационните техники, генното инженерство, имуноцитохистохимията и образните техники доведоха до осветляване на нови аспекти от физиологията на обонянието – една твърде интересна, но и същевременно сложна и загадъчна зона на човешкото възприятие.

б. **Одоранти.** Одорантите представляват летливи химични компоненти, които се пренасят от въздуха до обонятелния епител (*regio olfactoria*). Те трябва да притежават някои особени молекулярни свойства, за да бъдат в състояние да предизвикат обонятелен усет. Одорантите трябва да имат известна водоразтворимост, достатъчно високо парно налягане, нисък поларитет, известна способност да се разтварят в мазнини (липофилност), а също така и повърхностна активност (Moncrieff (145), Kuhl (111)). До ден днешен не е известен одорант, който да притежава молекулярно тегло по-голямо от 294 (Demole (55)). Обонятелният усет е в състояние да различава на практика неограничен брой химични компоненти и то при много ниски концентрации (Olhoff (157), Pauling – цитиран от Olhoff в *Scent and fragrances* (163)).

с. **Мирисни рецептори.** През 1991 г. Линда Бук (42) и Ричард Аксел (21) (фиг.6) откриха заедно семейство на трансмембранни белтъци, за които се вярваше че представляват мирисни рецептори.

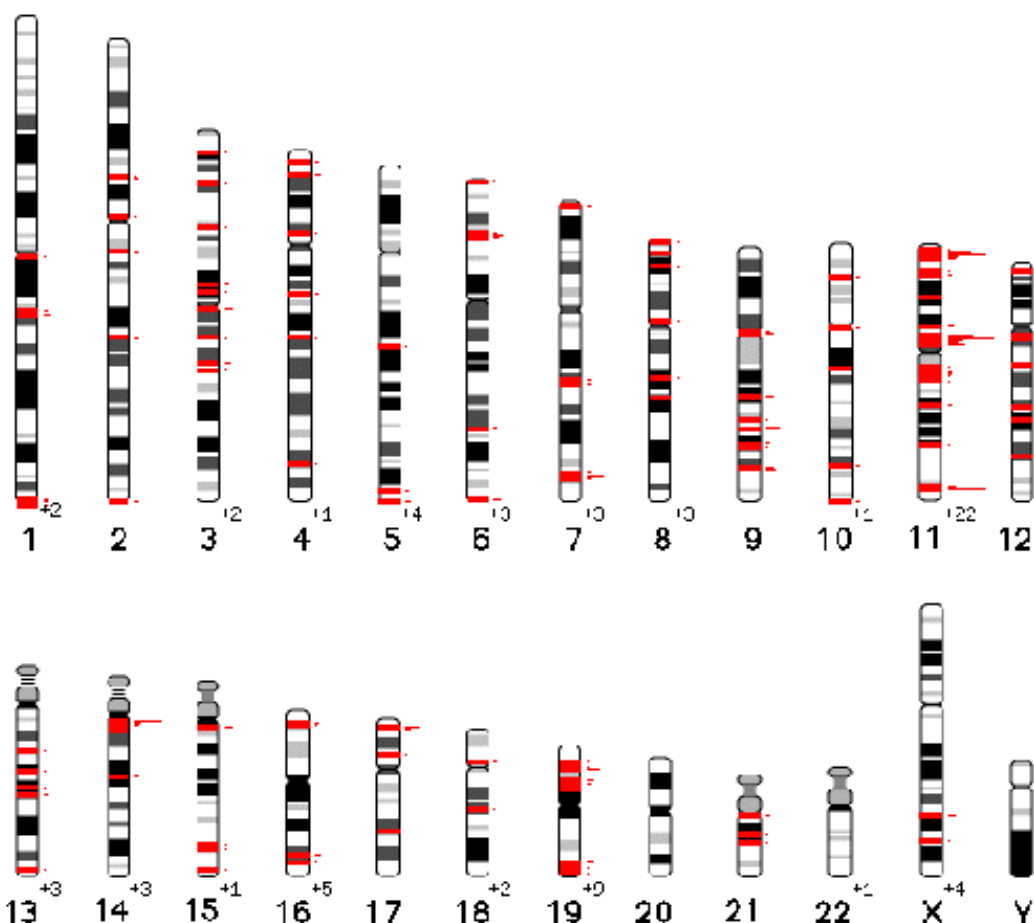


Фигура 8. Линда Бук, Ричард Аксел и Стюарт Файърстин

Те установиха също така и някои от гените, които ги кодират. Бук и Аксел клонираха и характеризираха 18 различни представители на едно изключително огромно мултигенно семейство, кодиращо белтъци със седем трансмембранны домена, и чиято експресия е ограничена единствено в обонятелния епител. Чрез методите на генното клониране, Линда Бук и Ричард Аксел категорично доказаха наличието на обонятелни рецептори в обонятелната лигавица на човека. Нещо повече – те поставиха основите на изучаването на механизмите за кодиране на обонятелната информация, които започват още на нивото на обонятелните луковици. За своите достижения в областта на обонянето двамата учени си поделиха Нобеловата награда за медицина за 2004г. Техните открития направиха пробив в нашите разбирания за обонятелната система (41). Всички открити белтъци притежават 7 спирални трансмембранны структури и имат последователности характерни за семейството на G-протеин куплираните рецептори (т.е. рецептори, чиито вътреклетъчни сигнали се опосредствяват от G-белтъци).

Днес вече се знае, че съществуват около 350 гени и около 560 псевдогени за мирисни рецептори при човека (Buck (41), Zozulya (235), Glusman и сътр. (83), Rouquier (180), Solms (200)). Това количество гени и псевдогени, специфични за обонятелната система представляват около 2% от 50 000 гени, участващи в генома на човека. Такова количество гени отстъпва единствено на гените за рецепторите на имунната система. В интерес на истината до началото на 1998 г. липсваха директни доказателства за функционалността на новооткритите рецептори. През м. януари 1998 г. Файърстийн (Firestein) (фиг.6) и сътрудници от Колумбийския университет, доказаха по ефектен начин, че гени кодиращи обонятелни рецептори могат да бъдат вмъкнати в обонятелната система на плъхове и че специфични обонятелни вещества могат да генерират

сигнификатно високи сигнали засичани по електрическата активност на невроните (232). В гореописаната работа, изследователите установяват 74 одоранта върху един специфичен обонятелен рецептор. Тези данни изглежда, че дават известен отговор на въпроса, дали специфичните рецептори разпознават множество одоранти (мирисни вещества) или отделните неврони притежават множество рецептори (Travis (209), Zhao, Firestein, 1994 (233) Zhao, Firestein, 1999 (234), Roger, Firestein (171)). Излиза, че за да съгласуваме тези данни със способността на организмите да откриват доста повече от 1000 дискретни миризми, би трябвало да съществува някаква комбинативност в преработката на обонятелната информация. Това означава, че един рецептор би трябвало да е в състояние да се свързва с няколко дискретни одоранта. От друга страна - дадена мирисна молекула би трябвало да е в състояние да взаимодейства с множество рецептори. Следователно определен мирис ще активира множество гломерули в обонятелната луковица (Bajgrowicz (22), Pilpel, Lancet (166), Schandar, Laugwitz (187)).



Фигура 9. Разпределение на обонятелните гени в човешкия геном (в червено).

През 2000 г. Doron Lancet и сътр. от Научния институт по генома “Вайсман”, съставиха база данни от човешки обонятелни рецепторни гени (наречена HORDE – the Human Olfactory Receptor Data Exploratorium), посредством високоавтоматизирана система за генен анализ (80, 82). Тяхната цел е да предоставят на обществеността всички обонятелни човешки гени. Тази неголяма база данни включва 906 човешки обонятелни рецепторни гени, от които повече от 60% изглежда, че са псевдогени. На фигура 9 са представени разпределението на обонятелните гени в човешкият геном. Авторите на HORDE (the Human Olfactory Receptor Data Exploratorium), на които принадлежи тази фигура, указват, че обонятелни рецептори има в почти всички човешки хромозоми, с изключение на 20-та и Y-хромозомата. 11-та хромозома е най-богата на обонятелни рецепторни гени (Glusman и сътр. (81), Fuchs (76)).

Липсата на гени за обонятелни рецептори в Y-хромозомата, отедна страна и наличието на две X-хромозоми при жените, от друга, стои в основата на спекулативното твърдение, че обонятието на жените е по-добро от това на мъжете (Wood (224), Wright (219)). Както ще видим в резултатите от нашето проучване, ние не установихме статистически значими разлики в обонянето на жените и мъжете.

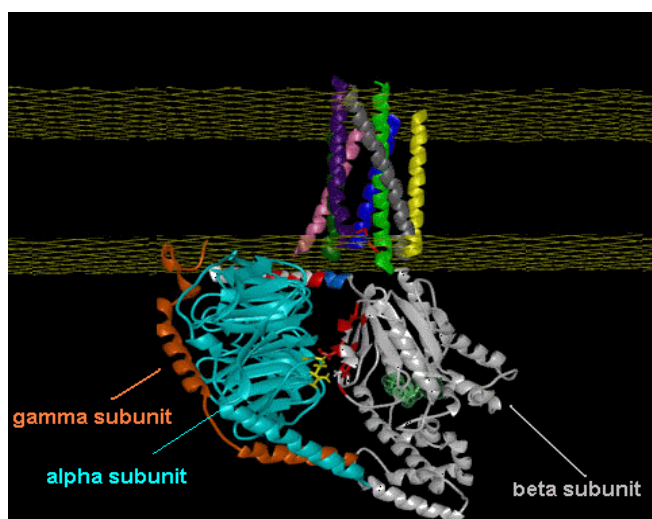
В интерес на истината, единствения пациент с данни за хиперосмия (по-ниски относителни обонятелни прагове за усет и разпознаване от нормалните) беше жена.

През юни 2001 г. Zozulya, Echeverri и Nguyen от Института „Senomux” публикуваха работа, озаглавена “Човешкият репертоар от обонятелни рецептори”. В него те докладват за идентифицирането и

физическото клониране на 347 предполагаеми човешки обонятелни гени. Сравнителният анализ на последователностите на предсказаните генни продукти им позволи да идентифицират и дефинират голямо количество мотиви от последователности и да определят структурата на това огромно рецепторно семейство. Те твърдят, че тези последователности представляват пълния набор от човешки функционални обонятелни рецептори (235). Тези учени намират обаче, известни разлики с резултатите, получени от изследването HORDE. Така напр. тук влизат 29 гена, които изследването HORDE идентифицира като псевдогени, а Zozulya, Echeverri и Nguyen ги определят като функционални. Те също така са определили още 10 гена, които HORDE не е установило.

След изясняването на факта, че всички човешки обонятелни рецептори са G-протеин куплирани, нека сега изясним, как точно работят.

d. Ролята на G-протеин куплираните рецептори и тяхното взаимодействие с G-белтъците в превръщането на обонятелните стимули в акционен потенциал. G-протеин свързаните рецептори са открити още в плоските червеи от Прекамбрий (преди 800 милиона години). Те представляват фармакологично важно семейство белтъци, с приблизително 450 идентифицирани до този момент гени. Обонятелните рецептори са една от най-огромните групи G-протеин куплирани рецептори, описани до сега (Liang, Edelsbrunner (126, 127, 128)).



Този модел на G-белтък (създаден в лабораториите Boigne), подчертава взаимодействието (червени и жълти остатъци) между алфа и бета субединиците (респ. виолетово и сиво), за които е постулирано, че играят важна роля при медирането на сигнала, постъпващ от рецептора, във вид на свързан гуанидин дифосфат (зелено, близо до центъра на алфа субединицата).

Фигура 10. Компютърен модел на обонятелния рецептор, клетъчната мембрана (антената на обонятелния неврон) и G-белтъка, който всъщност активира невроналната активност. На графиката плазматичната мембрана е означена като жълта решетка в горната част на модела. Гамма субединицата е

На фигура 10 са представени едновременно трансмембрания рецепторен протеин, съставен от 7 спирали (на върха), и G-белтъка (на дъното) в клетката (Mombaerts (141, 142, 143, 144)). Обонятелните G-протеин куплирани рецептори стартират биохимичния синтез на невромедиатори, вкл. на цикличния АМФ (сАМР) и инозитолтрифосфата (IP₃), които отварят катионни канали, с което предизвикват възникването на акционния потенциал и предаването на сигнали (Anholt (14), Baldwin (23), Breer, Boekhoff (37), Teller, Okada (204)). Тримерните G-белтъци осигуряват сигнални механизми, които превръщат посланията на рецепторите за извънклетъчни стимули във клетъчни отговори, които се опосредствяват от ефекторни ензими или йонни канали. В отговор на свързването на одорантите с G-белтък свързаните рецептори, G-белтъците препредават тези сигнали на аденилатциклазата, фосфолипаза С, K⁺ канали и др (Floriano (72), Frings (75), Gibson, Garbers (79), Gomez, Rawson (86), Ingi, Ronnett (96)).

Ето как точно става това: взаимодействието на мирисна молекула с рецептор активира G-белтък (т.е. G-olf), което от своя страна активира аденилатциклазата, което от своя страна повишава концентрацията на цикличен аденозин монофосфат (сАМР) вътре в обонятелната клетка (Jia, Halpern (100), Kashiwayanagi, Shimano (104), Kumazawa, Kurihara (112)). Тази последователност от събития се означава като многостъпкова “каскада”. Финалният етап от нея е директното активиране на канал за катиони от сАМР. В присъствието на нормална физиологична екстрацелуларна калциева концентрация, вторичният посредник (т.е. сАМР) отваря катионния канал, което позволява на калциевите йони да нахлуят в обонятелната клетка (Palczewski, Kumasaka (161), Persaud, Heck

(164)). Това активира поток от хлориди, което спомага деполяризацията на обонятелната клетка. По този начин каналите, контролирани от цикличните нуклеотиди плюс хлорните аниони водят до възникване на сигнална трансдукция (т.е. пренос на сигнал) (Kurahashi (113), Schild (190, 191), Blaustein (29), Edelsbruner (68), Doty (56), Dyson (62)). Освен цикличния аденозин монофосфат (сАМР) са описани и други вторични посредници на обонянието, като инозитол трифосфат (IP3), цикличен гуанозин монофосфат, а дори и азотен оксид (Kendrik, Guevara-Guzman (105), Moon, Jaber (147), Okere, Kaba, Higuchi).

е. Комбинационни процеси в обонятелната интерпретация. През март 1999 г. Линда Бук и Бетина Малник от Медицинския университет в Харвард и Янузо Хироно и Такаки Сато от Изследователския институт по биоелектроника в Амагасаки, Япония, изглежда че разкриха мистерията около това как носът интерпретира изобилието от различни аромати (133, 134).

Обонянието на бозайниците се базира на комбинационен подход при разпознаването и обработката на обонятелната информация. Вместо да имаме индивидуален обонятелен рецептор за всяка отделна специфична миризма, обонятелната система използва „азбука“ от рецептори за създаването на специфичен обонятелен отговор в невроните на мозъка. Както в езика (или в музиката), обонятелната система използва комбинации от рецептори (аналози на буквите или музикалните ноти) с което значително редуцира набора от рецепторни типове препредаващи богатия спектър от миризми.

Както 4-те нуклеотида на генетичния код (аденин, цитозин, гуанин и тимин), позволяват кодирането на почти неограничен брой от генетични комбинации, откритията на Бук и сътр., осигури първото потвърждение, че нервните, участващи в обонятелната система на бозайниците също използват комбинационен подход.

Когато дадена миризма възбуди обонятелен неврон, сигналът преминава по невроналния аксон и се препредава на невроните в обонятелната луковица. Тази структура отговаря за преработката и предаването на обонятелния усет. От обонятелната луковица, обонятелните сигнали се препредават към мозъчните кори на двете хемисфери – мястото на осъзнаване на обонятелната информация и към лимбичната система, която генерира емоционални усещания.

В докладваните изследвания, са били използвани индивидуални миши неврони, изложени на различни одоранти. Изполвайки техника, наречена калциево изобразяване, изследователите откриват коя нервна клетка се е стимулирала от дадена миризма. (При свързването на одоранта с обонятелния рецептор, се отваря калциев канал и калциеви йони нахлуват в неврона. Това генерира електрически товар, който потича по аксона под формата на нервен импулс. Калциевото изобразяване измерва този калциев инфлукс). Използвайки тази техника беше показано, че: (1) отделните рецептори разпознават множество одоранти; (2) даден одорант обикновено се разпознава от множество рецептори и (3) различните одоранти се разпознават благодарение на комбинациите от кодиращи схеми, нужни за идентификация на миризмите. Това обясни как около 1000 рецептора могат да опишат десетки хиляди различни миризми. Бук и нейните колеги демонстрираха също така, че дори слаби промени в химическата структура активират различни комбинации от рецептори. Ето защо октанола има приятна миризма, но подобното съединение октаноева киселина има миризма на пот. Откри се и че големи количества от даден химикал се свързват за по-голям брой различни рецептори, в сравнение с малки количества от същото вещество. Това наблюдение би могло да обясни защо голямо количество от химическото вещество индол има прутридна миризма, докато следи от същия химикал притежават флорален мирис (на цветя).

III. 3. ОБОНЯНИЕТО В РИНОЛОГИЯТА

При оценката на пациент, който би могъл да има възможно обонятелно нарушение – „хипосмия“, клиницистът разполага с няколко инструмента за това. Анамнеза, обективен преглед и изследване на обонянието (тук може да се добави и изследване на вкуса). По този начин може да се достигне повечето от информацията за етиологията на възможна хипосмия. Допълнителни кръвни тестове и рентгенологични изследвания също допринасят за диагностирането на дадено обонятелно нарушение.

Тъй като обонятелното възприятие е в състояние да диференцира хиляди различни одоранти на практика е невъзможно то да се оцени с няколко прости теста. В зависимост от нужната информация, могат да се използват различни тестове, които да измерват различни страни на обонятелната система.

а. Количествените изследвания в ринологията са от изключително значение, заради нарушенията хипосмия или аносмия, дължащи се на проводно нарушение в обонятелната система – чести симптоми при алергичен ринит и хроничен риносинусит (Fokkens, Lund (74), Golding-Wood (85), Ikeda, Sakurada, Suzaki (95), Jankowski (99), Seiden (192)).

б. Качествените обонятелни нарушения, т.нар. дизосмии (напр. какосмия, паросмия – вж. таблица 1 (по Jones (103)) са значително по трудни за измерване. Независимо това са разработени и специфични тестове за оценка на качествените нарушения. Както в аудиологията, повечето тестови зависят от отговорите на пациентите (т.е. те са субективни методи). За оценка на некооперативни пациенти и за нуждите на научните изследвания са нужни обективни методи. Те най често измерват промени в централната нервна система предизвикани от обонятелни стимули.

с. *Субективни методи за определяне на обонянieto*. Субективните методи за определяне на обонянieto са бързи и лесни, поради което често се използват при съдействащи пациенти.

А. Количествени обонятелни нарушения.	
НОРМОСМИЯ	Нормално обоняние
ХИПОСМИЯ	Намалено обоняние
ХИПЕРОСМИЯ	Повишена обонятелна чувствителност
АНОСМИЯ	Пълна загуба на обонянieto
СПЕЦИФИЧНА АНОСМИЯ	Неспособност за възприемане на дадена миризма
Б. Качествени обонятелни нарушения.	
ДИЗОСМИЯ	Общ термин за увредено или ненормално обоняние
ПАРОСМИЯ	Всяко качествено отклонение от нормалното обоняние
ФАНТОСМИЯ	Халюцинация или илюзия за несъществуваща миризма
КАКОСМИЯ	Халюцинация или илюзия за неприятна миризма
ХЕТЕРОСМИЯ	Всички миризми се приемат като подобни

Таблица 1. Класификация на обонятелните нарушения

При общопрактикуващият лекар биха могли да бъдат проведени някои прости хемосензорни тестове, но модерният специализиран УНГ кабинет на всяка цена трябва да разполага с валидиран скрийнингъв тест с възможност за документиране на резултатите върху бланка. През последното десетилетие, в световен мащаб, навлязоха няколко валидирани скрийнингъви обонятелни тестове, които биха могли да бъдат проведени или от лекар, или от самия пациент. За да добием представа за множеството тестове, които са в употреба, можем да ги подредим в три категории (табл.2).

d. *Скринингови обонятелни тестове*. Те определят има или няма обонятелно нарушение. Трябва да бъдат бързи, сигурни и евтини. Най-известният пример са шишенца, съдържащи одоранти като кафе, шоколад или парфюм за проста оценка. Всяка ноздра се оценява поотделно за да се изясни дали проблемът е едностранен или двустранен – „латерализиран скрийнинг“. В последните години се разработиха по-съвършени тестове, които са едновременно сигурни и удобни за употреба (Fokkens (74)). Добре

известен пример е Обонятелен Идентификационен Тест на Университета в Пенсилвания (UPSIT – “University of Pennsylvania Smell Identification TestTM” или просто “Smell Identification TestTM”).

МЕТОД	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
Скринингови обонятелни тестове	Бърза оценка на това дали има или няма обонятелно нарушение
Количествени обонятелни тестове	Измерват степента на съществуващо обонятелно нарушение (измерване на обонятелните прагове)
Качествени обонятелни тестове	Оценка на качествените обонятелни нарушения

Таблица 2. Субективни методи за определяне на обонянето

Той се произвежда от Сенсоникс САЩ (Sensonics, Inc. P.O. Box 112, Haddon Heights, NJ 08035-0112 USA или в Интернет: www.sensonics.com). Този метод на изследване се използва често в Съединените щати и представлява картончета, които се надраскват (за да се освободят микрокапсулираните одоранти) и които се помирисват (Doty (58)). Друг тест, произвеждан отново от Сенсоникс е „Кратък Обонятелен Идентификационен Тест” („Brief Smell Identification TestTM”) който се състои от 12 миризми (Doty (57)). Японците предлагат идентификационен тест с обонятелни пръчици – OSIT – (odor stick identification test) (Hashimoto, Fukazawa (90)). Съвместна разработка на шведи и финландци е Скандинавския Обонятелен идентификационен Тест – SOIT (Scandinavian Odor Identification Test), (Nordin (154, 155)). Новимед, Швейцария са въвели подобен метод за бърза оценка на обонянето, наречен Мирисни дискети (“Smell Diskettes” – Novimed, Heimstrasse 46, CH-8953 Dietikon, Switzerland). Мирисните дискети представляват пластмасови плочици за многократна употреба, които са носители на 8 различни одоранти (1 кафе – 2 ванилия – 3 праскова – 4 трева – 5 ананас – 6 роза – 7 шоколад – 8 риба). Всяка миризма има образно представяне в един специален протокол, където пациентът или изследвания нанася резултатите (Briner (40)). Друг

пример е тестът “Sniffin Sticks” използващ устройство подобно на химикалка за обонятелна идентификация (Kobal (108)) и накрая е един кратък три компонентен идентификационен тест (Jackman (97)), който е валидиран и е високочувствителен в определянето на обонятелна загуба при пациенти с хемосензорен дефицит.

Всички изброени набори от тестове са валидирани (като някои отчитат и културални различия) и добре документирани в литературата, поради което са най-доброто за използване в наши дни за първа оценка на обонятелно разстройство и документиране на обонятелната функция преди носна операция. Със скрийнинговите тестове обаче можем да отличим единствено нормална от ненормална обонятелна функция. За по нататъшна оценка на дадена обонятелна дисфункция (таблица 1) е нужно провеждането на количествено изследване.

е. Количествени обонятелни тестове. Количествените обонятелни тестове измерват праговите нивата на дадени одоранти с цел количествена оценка на увреденото обоняние. Обикновено те са по-времеемки, но са полезни в определянето на степента на хипосмията. Те обаче не са в състояние да определят причината за нарушението, да осигурят прогностична информация или да дадат терапевтична насока.

Днес съществуват множество прагови тестове, повечето от които използват като одорант n-butanol. Целта е да се установи най-слабата концентрация на n-butanol, която пациентът би могъл да усети, като се започва от най-слабата концентрация. Примери за подобни разширени набори от тестове са тестът Кънектикът – „CCCRC threshold test” (Cain (45, 46, 47)) и „Sniffin sticks® threshold test” (Burghart Medizintechnik, Tinsdaler Weg 175, 22880 Wedel, Germany)(Kobal и Hummel (108)). Европейският тест за обонятелни способности – ETOC (European test of olfactory capabilities) – тест вземащ предвид и културалните особености на изследваните (Thomas-Danguin (206)) и „Обонятелен прагов тест” на

Сенсоникс (“Smell Threshold TestTM” Sensonics, Inc. P.O. Box 112, Haddon Heights, NJ 08035-0112 USA), той измерва праговете на обонянието за фенил-етил-алкохол (Pierce, Doty, Amore (165)).

Тези тестове правят оценка на обонятелното възприятие и отделят аносмиците от нормосмиците, като позволяват да се определи степента на хипосмията. Всеки отделен тест използва различна система за оценяване на степента на хипосмия (лека, средна и тежка хипосмия и аносмия).

Друг много прецизен начин за определяне на обонятелните прагове е използването на олфактометри. Тези машини са конструирани да представят точно определена концентрация от даден одорант на изследваното лице. Както една аудиограма се използва за измерване на слуховите нива, това устройство е създадено за измерване на обонятелните прагове на двата носни хода по отделно. Както ще видим в главата „Метод”, валидираният за Р България метод за определяне на обонянието е чрез олфактометърът на Димов-Райков.

f. **Качествени обонятелни тестове.** Те се използват за оценка на широк диапазон от качествени обонятелни нарушения – т.нар. дизосмии. Дизосмиите са трудни за измерване, тъй като пациентите с подобни разстройства намират трудности в описанието на оплакванията си. Въпреки всичко са създадени специфични тестове за оценка на качествените разстройства. Способността за разпознаване на някои одоранти би могло да бъде измерено посредством идентификационни тестове, а дискриминационните тестове изследват способността правене на разлика между различни миризми. Пример за подобен тест е вече споменатия „Sniffin’ sticks[®] extended test battery”, който комбинира количествено и качествено измерване (Hummel (94), Wolfensberger (223)).

g. **Изследване на функцията на тригеминалния нерв.** Освен обонятелен епител, лигавицата на носната кухина съдържа и тригеминални нервни окончания. Те предават информация за допир, температура и болка.

За оценка на тяхната функция се използват специални одоранти като: горчица, ментол, капсаицин, оцет и лук. Искам да отбележа, че българският олфактометър на Димов-Райков използва метол и оцетна киселина за оценката на тригеминалния нерв. Нещо повече – нашият олфактометър изследва и глософарингеус чрез хлороформ (сладнене) – вещество, което поради разбираеми причини не използвахме при изследването на деца.

f. **Обективни тестове.** Обективното измерване на обонянието е трудно и разчита на засичането на промени в централната нервна система, провокирани от обонятелни стимул това е единствения начин за оценка на обонянието при некооперативни пациенти или симуланти. Утвърден метод са обонятелните евокирани потенциали (Auffermann (20), Kobal (107, 108)).

Новите методи включват функционалните образни изследвания (функционално магнитно-резонансно изобразяване (fMRI), функционална позитронна емисионна томография (fPET)), които позволяват директна визуализация на промените в ЦНС, предизвикани от обонятелна стимулация. Засега тези методи се използват при научни изследвания, но притежават потенциал за навлизане в клиничната практика.

III. 4. АЛЕРГИЯТА – ЕДИН НАРАСТВАЩ ПРОБЛЕМ

Алергията се среща често – 20-40% от населението на индустриализираните общества притежават позитивни кожни прик тестове за алергени и от тях - 15-20% ще развият дадено атопично заболяване (вж по-долу). Честотата на атопичните заболявания е най-висока сред тийнейджърите (Bousquet (32)).

Алергичните състояния са чести сред най-малките деца. Те трудно се отличават от рекурентни вирусни инфекции на горните дихателни пътища (Maziak и сътр. (136)). В Германия 6% от децата под 2-годишна възраст са

сензитирани към треви, а 3% - към домашен прах. Алергичен ринит се развива при 40% от децата, преди да навършат 6 години, а 80% развиват симптомите на алергичен ринит преди навършване на 20-годишна възраст (Robinson (175), von Hertzen (218)).

III. 4.1. ЕТИОЛОГИЯ

Рискът от развитие на алергично заболяване зависи от генетични фактори и от фактори на околната среда.

а. **Генетични фактори.** „Атопия” означава генетична предразположеност към производство на имуноглобулин Е (IgE) в отговор на минимални количества от белтъчни алергени, постъпващи от околната среда. Неатопичните индивиди също са в състояние да произвеждат IgE, но обикновено това е временно. При атопични индивиди продукцията продължава и води до развитието на различни атопични нарушения като: (1) Атопичен дерматит или екзема; (2) Астма; (3) Алергичен ринит.

Силно атопичните индивиди са засегнати още в началото на техния живот, развиват атопичен дерматит рано след раждането, последователно се развиват астма и алергичен ринит. Това понякога се означава като „атопичен марш”. От друга страна – човек, който е развил поленова алергия в юношеските си години, притежава атопия в по-малка степен и по-рядко е предразположен към развитие на екзема. Забелязва се нарастваща тенденция, обаче за прогресиране на сезонния ринит към по-постоянна форма, с развитие на риносинусити и астма – факт, наблюдаван и в нашето изследване, проведено върху алергични деца и алергични възрастни. При един родител с атопия рискът за детето се удвоява, като влиянието на майката е по-изразено от това на бащата. Когато и двамата родители са атопици, рискът за детето се учетворява. Въвлечени са няколко гени и децата унаследяват предразположеност към развитие на общо атопично заболяване, атопия на отделен орган, а също така и

степенята на тежест на симптомите. По този начин, дете с един родител със сенна хрема има вероятност да развие по-лека форма на заболяването от дете, чиито родители притежават тежка екзема и астма.

б. Влияние на околната среда. Ниските нива на конкордантност за атопия между монозиготни близнаци ни показва, че генетичното унаследяване не е единственият фактор за развитие на атопично състояние. Раждане непосредствено преди поленовия сезон води до леко увеличение на риска от поленова алергия. Това вероятно се дължи на факта, че алергенната експозиция се появява в период на незряла и чувствителна имунна система. За последните 30-40 години, алергичния ринит, атопичният дерматит и астмата са с повишена честота сред западните и индустриализирани страни. Причините за това все още не са установени, но съществуват следните предположения: (1). намаляване на инфекциозните заболявания (Romagnani (178)); (2) увеличена експозиция на алергени, замърсители и иританти (напр. пушеци, газове); (3) промяна в храненето с намаление на приема на протективни храни; (4) повишение на общия стрес.

Алергичният ринит представлява глобален здравен проблем, засягащ от 10 до 25% от популацията. Тези данни вероятно подценяват честотата на заболяването, тъй като много хора не считат ринита за заболяване и не се консултират с лекар. Алергичният ринит е сред десетте най-чести причини за посещение на личния лекар. Въпреки, че обикновено не е тежко заболяване, той в значителна степен засяга социалния живот на индивидите, засяга представянето в училище и работоспособността. Нещо повече, средствата изразходвани за лечението на ринита са значителни. Възможната връзка между алергичния ринит и другите заболявания, като астма, синусит, среден отит, носна полипоза, инфекции на долните дихателни пътища, обонятелни разстройства и дори ортодонтични аномалии, трябва да се взема предвид при социоикономическото влияние

на болестта (Переновска (9), Dalton (52), Fein (69), Lanza (120), Moloney (140)).

III. 4.1.1. АЛЕРГЕНИ

Антигените предизвикващи имуноглобулин Е (IgE) отговор са наречени „алергени“. Делят се на растителни и животински (Breiteneder, Radauer (38)). Алергенните екстракти (напр. акари от домашен прах) съдържат няколко различни молекули. Някои от тях предизвикват отговор при много хора и са наречени „големи алергени“. Останалите („малки алергени“) засягат само малка част от населението. Всяка молекула на алергена притежава определен брой от антигенни детерминанти – епитопи. Това са малки полипептидни последователности, разпознавани от имунната система като чужди (не свои). Хората се различават по техните отговори спрямо различните алергенни молекули, а също и според отговора към различните епитопи на една и съща алергенна молекула. Тъй като между различните алергени са възможни подобия на аминокиселинните им последователности е възможно възникването на кръстосана реакция (частична имунна идентичност) – така напр. между брезов полен и лешник.

а. **Полени.** Поленовата алергия (сенна хрема или полиноза) би могла да прогресира към другите форми на сензитиране и към по-персистиращи форми на болестта. Така напр. засегнатите от сенна хрема развиват астма три пъти по-често от незасегнатите. Също някои пациенти имат тенденция да развият персистиращ ринит (D'Amato, Spieksma (53)).

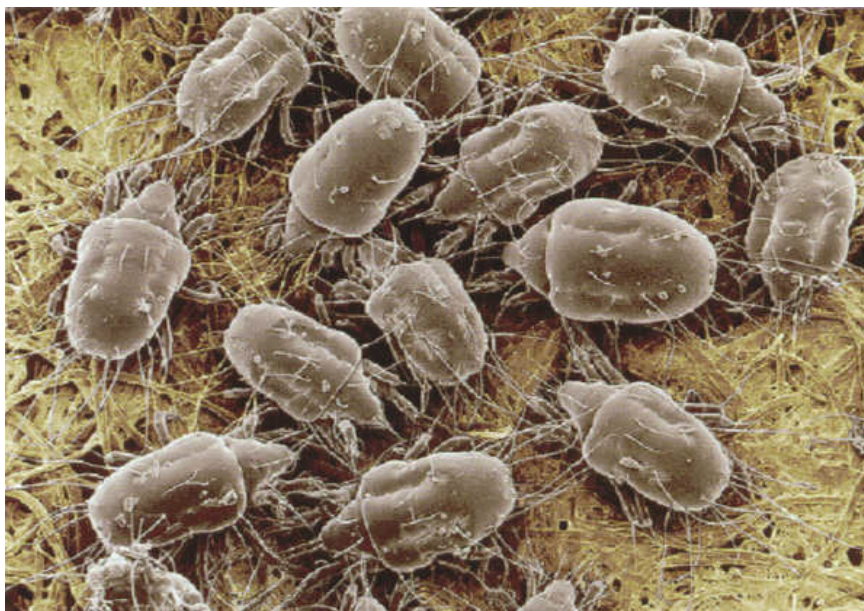
б. **Плесени.** Плесените (microfungi) представляват микроскопични организми, продуциращи огромен брой малки спори (2-5 μm). Основните патогени са: *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium* и *Mucor*. Тези спори биха могли да достигнат долните дихателни пътища и така да предизвикат по-скоро астма, отколкото алергичен ринит.

с. Алергени от животински произход – акари в домашния прах.

Твърде малки за да бъдат наблюдавани с просто око, акарите представляват най-разпространения алерген в домашна обстановка (фиг.11). Основните алергени в акарите от домашния прах са храносмилателните им ензими Der p1, 2 и 3, и Der f1, който се открива във фекалиите на акарите. Фекалиите на акарите са с размери, близки до този на поленовите гранули и при почистване на къщата, те се вдигат във въздуха, за да паднат бързо на земята (в рамките на 30 минути). Най-голяма експозиция към акари се осъществява по време на сън.

d. Хлебарки. В някои затворени градски зони (напр. София), голяма част от населението с позитивни тестове за алергичен ринит и/или астма имат позитивни кожни тестове към екстракт от хлебарка.

е. Кучета и котки. Домашни любимци има в около 50% от домовете на Европа и Северна Америка – поне една котка или куче. Алергиите към тях са честа причина за поява на симптомите. Основният алерген при котките е (Fel d1) и се произвежда в слюнчените ѝ жлези. След близане, слюнката изсъхва по козината и във въздуха наоколо политат малки, лепкави алергизиращи частици. Те се прикрепят по килимите, стените, мебелировката и присъстват в дома 6 месеца след извеждане на котката.



Фигура 11. Акари в домашния прах

f. *Хранителни алергени.* Хранителната алергия е рядка при хора с алергичен ринит, но с липса на други оплаквания. От една страна, ринитът е чест симптом на хранителната алергия при хора със засягане на множество органи. Въпреки огромното разнообразие от храни само някои предизвикват най-честите алергии. При кърмачета под 6 месеца множеството алергични реакции са спрямо яйца, мляко или соя. При възрастните, най-честите хранителни алергени водещи до възникване на остри реакции, са фъстъци, орехи, риба, ракообразни, яйца, мляко, соя на зърна, сусам, целина (керевиз) и някои плодове като ябълки и праскови (Moneret-Vautrin (146)).

III. 4.2. ПАТОГЕНЕЗА

Алергичното възпаление на носа се характеризира с натрупването на Т-клетки, мастоцити и еозинофили. Появява се в три фази, като всяка една от тях може да се разгърне само по веднъж: (1) **сензитиране** - първичният контакт на алергена с носната лигавица води до залавянето му от дендритните клетки и представянето му на Т-клетките – възниква сензитиране, при което Лангерхансовите клетки действат като антиген-презентиращи клетки.; (2) **ранна фаза** (фаза на мастоцитна дегрануация) – при повторна експозиция, алергенът реагира с IgE по повърхността на мастоцита, което води до неговата дегрануация и освобождаване на медиатори като напр. хистамин. (van Drunen, Fokkens (212), Kirtsreesakul, Naderio (106)); (3) **късна фаза** – възпаление - някои хора проявяват удължена или двуфазова реакция при контакт с алерген. Това най-често се наблюдава при хора с персистиращ ринит и при такива, изложени на високи дози от алергена.

Възпалението и отока на носната лигавица намалява обонянието. Това е най-очевидно при носна полипоза, но може да възникне и при други форми ринит.

а. **Неалергично възпаление на носа.** Както и при астмата изглежда, че съществува форма на носно и синусно възпаление, подобно на това наблюдавано при алергията, но без участието на IgE. Основният цитокин тук е IL-5, като често е налице еозинофилия (Gelfand (78)). Това се наблюдава при еозинофилната хрема - NARES (от англ. неалергичен ринит с еозинофилия), ринитът причинен от свръхчувствителност към салицилати – ASA (ацетил салицилат, аспирин) и синдромът на Churg-Strauss (еозинофилен васкулит).

б. **Инфекциозен ринит.** Патофизиологията на риновирусните инфекции, причината за една трета от настинките, включва в себе си прикрепването на вирусите за техния рецептор, междуклетъчната адхезионна молекула (ICAM)-1. Този рецептор се активира при алергия. Прикрепването започва в назофаринкса и после посредством вирусно инфектиране се засягат лигавиците на носната и околоносните кухини. Възпалителният отговор включва отделянето на брадикинин, който частично допринася за формирането на отока, ринореята и чувството за дискомфорт (Gelfand (78)). Възможно е пълно унищожение на обонятелния епител от вирусната инвазия – каквито пациенти наблюдавахме и в нашето изследване.

III.4.3. КЛАСИФИКАЦИЯ НА АЛЕРГИЧНИТЕ РИНИТИ

Алергичният ринит се дефинира като симптоматично заболяване, предизвикано от имуноглобулин Е (IgE) медирано възпаление на носната лигавица след алергенна експозиция. Симптомите на ринита включват пристъпи на ринорея, носна обструкция, носно дразнене и кихане, които отшумяват спонтанно или след лечение.

III.4.3.1. СЕЗОНЕН РИНИТ, ЦЕЛОГОДИШЕН РИНИТ И РИНИТ НА РАБОТНОТО МЯСТО.

В исторически план, според времето на експозиция, алергичният ринит е бил разделян на сезонен, целогодишен и такъв на работното място. Целогодишният ринит най-често е предизвикан от домашни алергени, като акари, плесени, насекоми (хлебарки) и животински пърхут. Сезонният алергичен ринит се свързва с разнообразни алергени от околната среда, като полени и плесени. Тази класификация е незадоволителна поради следните причини: (1) Полени и плесени са целогодишни алергени в някои зони (напр. алергията към полени *Parietaria* в Средиземноморския регион); (2) Симптомите на целогодишната алергия могат да не се проявяват през цялата година. Голям брой индивиди, които са алергични към акарите в домашния прах страдат единствено от лек до средно тежък интермитентен ринит. Такъв е и случаят в Средиземноморския регион, където нивата на акари в домашния прах са ниски през летния период; (3) Повечето индивиди са сензитирани към множество различни алергени, поради което целогодишно са изложени на тях: на лице са целогодишни симптоми като пациентите получават сезонни изострения когато биват експозирани на полени или плесени; (4) Неспецифичните иританти като замърсяването на въздуха може да агравира симптомите на засегнатите, като засили симптомите при асимптоматични индивиди с носно възпаление (Bousquet, van Cauwenberge (33), Johansson (102)).

III.4.3.2. КЛАСИФИКАЦИЯТА AIRA.

През 2001 г. Световната здравна организация (СЗО) и други групи създадоха работна група върху ринита и влиянието му върху астмата, наречена AIRA (англ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). В заключителния документ на работната група се предлага генерална смяна на подразделянето на алергичния ринит с класификация, която се опира на:

(1) Продължителност, с използване на термините „интермитентен” и „персистиращ”; (2)

Интермитентен Продължителност на симптомите • < 4 дни в седмицата и • < 4 седмици	Персистиращ Продължителност на симптомите • > 4 дни в седмицата и • > 4 седмици
Лек • Нормален сън • Нормалната активност, спорт, свободно време • Нормална учебна дейност и запазена работоспособност • Липсват дразнещи симптоми	Средно тежък до тежък Един или повече пъти • Нарушение на съня • Нарушение на нормалната активност, спорт и свободно време • Нарушение на учебната дейност и работоспособността • Дразнещи симптоми

Таблица 3. Класификация на алергичните ринити по ARIA

Тежестта на симптомите и влиянието им върху социалния живот, учението и работата, като се използват термините „леко” и „средно до тежко” (таблица.3).

Термините „сезонен” и „целогодишен” не са взаимозаменяеми с „интермитентен” и „персистиращ”, тъй като не представят същия аспект на заболяването. Доколкото все повече хора биват сензитирани, изглежда че класификацията ARIA е по-близко до реалната клинична картина, отколкото предишната класификация. Тревите и полените са най-важните сезонни алергени в западна Европа.

Поради тази причина понятието „сезонен алергичен ринит” все още широко се използва при описанието на поленовия алергичен ринит през пролетта и лятото. Пациенти с подобен ринит се оплакват по-скоро от кихане, отколкото от назална обструкция (табл.5). Съществуват терапевтични показания за разделянето на тази група, поради което този термин може да се запази като допълнение към класификацията ARIA.

III.4.3.3. СЕЗОНЕН АЛЕРГИЧЕН РИНИТ

Сезонният алергичен ринит, познат още като сenna хрема, се причинява от алергия към поленови гранули. В Западното полукълбо, дървесните полени предизвикват симптоми през пролетта, тревните полени водят до поява на симптомите през лятото, а през ранната есен, полените на бурените са основен причинител (Hellings, Fokkens (91), Mari, Ballmer-Weber, Vieths (135), Parikh, Scadding (162), Vuurman, van Veggel, Uiterwijk (219), Laforest, Bousquet, Pietri (116)).

III.4.3.4. НЕАЛЕРГИЧЕН РИНИТ

Хроничните ринити могат грубо да бъдат класифицирани на: алергични, инфекциозни, неалергични и неинфекциозни. Точната картина е неизвестна, но повечето УНГ клиники докладват за деление 50 на 50 между алергични и неалергични ринити при възрастни с целогодишен ринит. Когато сред причините за ринит се изключат алергия, механична обструкция и инфекция, остават трудно определими носни състояния с неизяснена етиология и патофизиология. Диференциалната диагноза на неалергичния, неинфекциозен ринит е широка (табл. 4). При неизвестна етиология се използва терминът „идиопатичен ринит”.

• Ринит на работното място;	ДРУГИ
• Медикаментозен;	○ NARES;
• Хормонален;	○ Иританти;
• Неврогенен;	○ Храни;
• Медикаментозен ○ Салицилати; ○ Други медикаменти;	○ Емоционални преживявания;
	○ Атрофия;
• Идиопатичен;	○ Възраст;

Таблица 4. Диференциална диагноза на неалергичния, неинфекциозен ринит

а. **Атрофичен ринит.** Атрофичният ринит може да е следствие от радиационно олъчване, широка оперативна намеса или при синдрома на Sjögren.

б. **Сенилен ринит.** Характеристичната клинична картина тук е наличието на бистра ринорея, без да има носна обструкция или друга назална симптоматика. Възрастните хора често се оплакват от класическата капка на върха на носа.

с. **Автономен ринит.** Някои пациенти се оплакват от преобладаваща ринорея, особено в сутрешните часове, често свързана с назален хиперактивитет и тенденция за носна обструкция. Като водеща причина се изтъква автономен дисбаланс, при който парасимпатиковият тонус превишава този на симпатикуса (нормално – симпатикуса доминира). Парасимпатикова блокада с ипратропиум би била от полза.

д. **Идиопатичен ринит.** Преди се наричаше вазомоторен ринит. Означава заболяване, характеризиращо се с постоянна носна обструкция, ринорея и/или кихане с неизвестна етиология. Идиопатичният ринит не е свързан с алергия, инфекция, структурни лезии, полипоза или някакво системно заболяване. Хистологичното изследване обикновено показва нормална лигавица, без признаци на възпаление. Някои изследвания посочват като основна причина неврологични механизми. Други обвиняват локално алергизиране на носа, което се диагностицира чрез алергенна провокация. Изглежда, че става дума за смесена етиология (van Rijswijk, H. M. Blom, Fokkens (214)).

III.4.3.5. ТЕЖЕСТТА НА АЛЕРГИЧНИТЕ РИНТИ, БАЗИРАНА ВЪРХУ ВЛИЯНИЕТО ИМ ВЪРХУ КАЧЕСТВЕТО НА ЖИВОТ.

а. **Класически признаци и симптоми.** Алергичните ринити се характеризират от субективни симптоми (хипо- и аносмия, ринорея, затруднено носно дишане, сърбеж в носа и кихане) които е трудно да бъдат

определени количествено, тъй като те твърде много зависят от индивидуалното възприятие.

б. Симптоми свързани със социалния живот, работата и училището. Вече е известно, че алергичните ринити проявяват повече признаци от класическите симптоми и са свързани с това как хората се справят с ежедневните си задължения и дейности. Нарушения в качеството на живот се наблюдава и при възрастни и при деца. Лошо контролираните симптоми на алергичния ринит могат да доведат до загуба или нарушение на съня. Нещо повече, седацията предизвикана от заболяването може да се усили от използването на седативни медикаменти (Бенчев, Стоянов (1)).

III.4.4. ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА РИНИТИТЕ

По време на посещение при лекаря, освен анамнезата, могат да се проведат тестове за специфични алергени под формата на кожни прик тестове или да се вземе кръв за лабораторен анализ. Алергените се подбират съобразно анамнезата. Не е необходима проверка на голямо количество алергени, поради факта че фалшиво позитивни тестове се получават при около 15% от популацията, особено за хранителни алергени. Кожния прик тест е просто, бързо и на практика безболезнено изследване с висока степен на специфичност и нисък риск от развитие на анафилаксия (Reid (173)). Накапва се една капка екстракт в глицерин и кожата се пробива с лансетка 1mm, насочена под 900 спрямо повърхността на кожата. Прецизността на теста се подобрява при дублиране на пробите. Избраните алергени обикновено са под формата на набори (акари от домакински прах, тревни полени, котка, куче, плюс позитивни и негативни контроли). При нужда се използват и други алергени, подсказани от анамнезата – други животни, латекс, плесени. Препоръчително е използването на стандартизирани екстракти с константна потентност от един и същи признат производител. Силата на реакцията, обикновено се отбелязва с биологични единици или алергични единици за милилитър.

Когато въведеният в кожата алерген реагира с прикрепените по мастоцитите имуноглобулини Е (IgE) се освобождава хистамин, който предизвиква поява на оток и еритем. Обикновено алергичния ринит се диагностицира анамнестично, като само при необходимост той се потвърждава с кожен прик тест или кръвни проби за специфични IgE (Dreborg, Frew (59), Консенсус на Борда на директорите на Американската академия по алергия и клинична имунология (30)).

Според комисията AIRA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), алергичния ринит се разделя на интермитентен или персистиращ, а те от своя страна на лек, среден до тежък (вж. табл.3). От своя страна пациентите с алергичен ринит попадат в една от двете групи: на „кихачи и течащи” и на „блокери” (табл. 5). Идентифицирането на това към коя група спада пациента спомага за лечението, като широко се използват и методите за обективно определяне на носната проходимост (Вичева (3), Clement (49), Nilberg, Pedersen (92). Всички пациенти с персистиращ ринит трябва да бъдат прегледани и тествани за астма и други проблеми с долните дихателни пътища (Переновска (7, 9), Scadding (186)).

Симптом	Кихачи и течащи	Блокери
Кихане	особено в пароксизмалните пристъпи	незначително или никакво
Ринорея	винаги е на лице водниста, предна и понякога задна	вариабилна, може да е гъста слуз, като почти винаги е задна
Носен сърбеж	да, често	не
Носна обструкция	променлива	често е тежка
Денонощен ритъм	по-тежко при събуждане, подобрява се през деня и обикновено отново се влошава през нощта	Непрестанно през деня и нощта, като може да се влоши нощем. Често обструкцията е тежка.
Конюнктивит	често	липсва

Таблица 5. Разделяне на пациентите с алергичен ринит на „кихачи” и „блокери”

III.4.5. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРИНЦИПИ

Лечението на ринитите зависи от диагнозата (Bousquet, Lund (35)).

Основните насоки са:

- избягване на алергена
- хирургично лечение
- фармакотерапия
- обучение на пациента
- имунотерапия

III.4.5.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРИНЦИПИ – ИЗБЯГВАНЕ НА АЛЕРГЕНА

Въпреки че на практика пълното избягване на алергените е невъзможно, би могло да има намаление на алергенното натоварване. По принцип това е първата мярка, която пациент с алергичен ринит трябва да предприеме, особено ако този пациент е дете. Избягването на алергените цели редуциране на медикаментозната терапия, а също така може да снижи риска от развитие на астма, въпреки, че последното твърдение не е доказано (Terreehorst, Nak, Oosting (205)).

а. **Носни промивки.** Нормално, мукоцилиарният апарат самоочиства адекватно носа. Мукоцилиарната функция, обаче е увредена при инфекция и хроничен ринит. Носните душове с изотоничен разтвор (чаена лъжичка сол в 500ml вода) са от особена полза при хроничния инфекциозен риносинусит и при малки деца. Промивките също така облекчават сухотата в носа. Най-простият начин за употреба е като се сипе малко изотоничен разтвор в шепата и се смръкне през носа. В продажба има още полиетиленови флакончета с физиологичен разтвор и водно солеви спрейове.

III.4.5.2. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРИНЦИПИ – ФАРМАКОТЕРАПИЯ.

Лекарствата, използвани при лечението на ринит са:

- | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| а. кортикостероиди (орални, локални) | б. антихистамини (орални, локални) |
| | с. кромогликат |

- | | |
|---------------------|----------------------------|
| d. вазоконстриктори | f. антилевкотриенови |
| e. холинорецепторни | медикаменти (Bousquet, van |
| антагонисти | Cauwenberge, Khaled (31)) |

а. **Локални кортикостероиди.** Локалните кортикостероиди могат да бъдат първостепенни медикаменти при средно тежката до тежка сenna хрема, целогодишния алергичен ринит при възрастни, при идиопатичен (неалергичен) ринит и при носна полипоза (Bousquet, van Cauwenberge (32), Scadding, Durham, Mirakian и сътр. (185)). Тези агенти редуцират възпалението посредством намаление на инфилтрацията на възпалителни клетки в носната лигавица и производството на възпалителни цитокини. Противовъзпалителното действие подобрява преминаването на въздух през носните ходове, особено в случаите на алергия (Бенчев, Бояджиев, Стоянов (2)). Новото поколение носни кортикостероиди имат изразено локално действие и пренебрежимо малки системни ефекти. Интраназални глюкокортикостероиди с високи нива на плазмена концентрация, като напр. betamethasone не трябва да се прилагат при деца. Скорошни изследвания (Schenkel, Skoner, Bronsky (188)) показаха, че модерните кортикостероиди, като fluticasone и mometasone не оказват влияние на темповете на растежа и развитието, за разлика от оралните кортикостероиди и техните депо-форми, които имат ясно изразени странични ефекти. Редовната употреба подобрява носното дишане и обонятелната функция, редуцира се и ринореята. Изглежда че не съществува особена разлика в ефективността между различните съвременни кортикостероиди (напр.: *beclometasone dipropionate*, *flunisolide*, *budesonide*, *fluticasone propionate*, *triamcinolone acetonide*, *mometasone fuorate*). Бронхиалната хиперреактивност, съпътстваща сезонния алергичен ринит при някои пациенти, може да бъде облекчена от прилагането на кортикостероиди в носа (Переновска (8)).

аа. **Системни кортикостероиди.** Един кратък курс със системни кортикостероиди, последван от локални стероидни препарати може бързо да намали интраназалното възпаление и да доведе до облекчаване на симптомите при тежки случаи. Лечението е кратко (седмица или по-малко), като курсовете не трябва да са по-чести от веднъж на всеки 3-6 месеца. По принцип лечението с кортикостероиди не се провежда самостоятелно, а в комбинация с другите основни медикаментозни средства.

б. **Орални антихистамини.** Първото поколение H₁ рецепторни антагонисти е било разработено на базата на транквилизатори и всички са предизвиквали в някаква степен седация или психомоторно нарушение. Тези лекарства вече са заменени с второ поколение H₁ блокери, които не са седирани или предизвикват съвсем малка седация. Тук влизат: *loratadine*, *cetirizine*, *acrivastine*, *ebastine*, *fexofenadine*, *mizolastine*, *desloratadine* и *levocetirizine*.

bb. **Топикални антихистамини.** Развитието, в последно време на топикални антихистамини за употреба в очите и носа, означава че проблемите със сърбежа и кихането могат бързо да се разрешат, без опасност от възникване на системни странични ефекти (Yáñez, Rodrigo(226)).

с. **Кромогликат и натриев недокромил.** Те проявяват слаба активност по отношение на облекчаване на симптомите и трябва да бъдат прилагани два или четири пъти дневно. И двата медикамента имат слаба абсорбция и на практика никакви странични ефекти. Основното им приложение е при целогодишни алергични ринити при малки деца.

d. **Топикални вазоконстриктори/деконгестанти.** α-адренорецепторните агонисти предизвикват констрикция на съдовата стена, поради което отпушват носа. Най-подходящото им приложение е интраназалното. Началото на действието е бързо и когато става дума за

xylometazoline и oxymetazoline – продължително (6-8 часа). Хората, обаче толкова много харесват тези спрейове че проявяват тенденция към злоупотреба с тях.

dd. **Орални вазоконстриктори/деконгестанти.** Въпреки че са по-малко ефективни от спрейовете, оралните форми не предизвикват rhinitis medicamentosa. За съжаление дозите необходими за лечението на запушен нос са доста близки до тези, предизвикващи системни нежелани ефекти, като превъзбуда, безсъние, тахикардия, палпитации, тремор и хиперактивитет (деца).

е. **Капсаицин.** В научната литература постъпват все повече позитивни доклади за ефективността от приложението на капсаицин, под формата на интраназален спрей, след локална анестезия с лидокаин, при лечението на идиопатичен ринит (Van Rijswijk, Boeke, Keizer (213))

III.4.5.3. ИМУНОТЕРАПИЯ

Същността на алерген-специфичната терапия (алергенна ваксинация) се заключава в редовни подкожни инжекции на алергенни препарати с цел намаляване на алергенната свръхчувствителност с последваща редукция на симптомите от носа, очите и гръдния кош (Till, Francis, Durham (207), Nelson (152)). Имуноterapiaта е най-ефективна, когато имаме един единствен, добре дефиниран алерген, както при сennата хрема (Durham (60), Durham, Walker, Varga (61)). Напоследък беше въведена и т.нар. сублингвална имуноterapia (SLIT). Европейски проучвания показаха че сублингвалната имуноterapia (SLIT) води до известна редукция на симптоматиката. Ефективността ѝ е по-малка от тази на подкожната имуноterapia, но лечението е много по-безопасно, без да са докладвани до този момент тежки странични ефекти (Wilson, Lima, Durham (220)).

III.4.5.4. ХИРУРГИЯ

Хирургично лечение трябва да се обсъжда само за тези хора, които не могат да получат облекчение от медикаментозната терапия. Целта на оперирането на пациентите с алергичен ринит е да се осигурят проходими въздухоносни пътища, в които да могат да попаднат медикаментите при топикалното им приложение (Rowe-Jhones, Medcalf, Durham (181), Bhattacharyya (28)). Хирургичните процедури при пациенти с неалергичен, неинфекциозен ринит имат за цел модифицирането на размера на долните носни конхи или да коригират септална девиация, при положение че е налице носна обструкция (Деспотов (4)). Докладваната продължителност на ефектите от оперативното лечение варират от 6 месеца до няколко години (Poetker, Mendolia-Loffredo, Smith (168), Ragab, Lund, Scadding (171)).

III.4.5.5. ОБУЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТА

При всяко хронично заболяване, при което пациентът е подложен на продължително лечение, от изключителна важност е да се разясни:

- природата на заболяването и възможните усложнения;
- защо приемът на медикаменти е важен;
- как действат медикаментите;
- как и кога да се прилагат лекарствата;
- най-срещаните странични ефекти.

Осигуряването на средства за комуникация (телефон или интернет) е разумно, за да може да се отговори на възникнали въпроси от страна на пациента. Всички тези мерки имат за цел подобряването на съгласуваността между лекар и пациент (Fokkens (73)).

IV. МЕТОД

Методите, които използвахме в нашето изследване включваха: анамнеза, снемане на обективен оториноларингологичен статус, оценка на резултатите от алергологичното тестване, субективна олфактометрия с българския олфактометър Димов-Райков, статистически анализ на данните и опит за създаване на обща оценка на обонятелните способности на пациентите за всички одоранти – обонятелен скор.

IV.1. АНАМНЕЗА

Разпитът на пациентите включваше субективната оценка на обонятелната им функция, засягаща продължителността на обонятелния проблем, усеща ли добре миризмите, еднакво ли ги усеща в двете страни, познава ли ги, търсим данни за предшестващо изкривено възприятие на миризмите (паросмия), колебания в силата на обонянето и наличието на фантомни миризми - фантосмия (възприятие на миризми без да е на лице действителен стимул). Пациентите бяха разпитвани за наличието на съпътстващи заболявания, свързани с увреждането на обонянето, като: носна полипоза, предшестваща хирургия на околоносните кухини, травма на главата, експозиция на токсични агенти, загуба на обонянето свързана с инфекции на горните дихателни пътища. Пациентите се разпитваха насочено и за алергичния им ринит - време на поява на симптомите, експозиция към алергени (напр. кучета, котки, акари и фунги) и иританти (напр. тютюнев дим и летливи органични съединения). При възрастните пациенти се търсеха анамнестични данни за бронхиална астма (при децата

тези с бронхиална астма вече бяха диагностицирани и идваха с поставена диагноза). Тези за които се подозираше налично хронично възпаление на носа и околоносните кухини бяха изследвани рентгенографски или чрез компютърна томография. В групата на пациентите с хронично възпаление на синусите влизаха тези с поне две от следните оплаквания: (1) ринорея; (2) назофарингеално натичане на секрет или кашлица повече от 3 месеца; (3) рентгенови или компютър томографски данни за задебелена лигавица и замъгляване на поне един синус; (4) оплаквания от епизодична или продължителна носна конгестия, ринорея, стичане назад на секрети и кихане; и (5) поне един позитивен кожен прик тест, свързан с тяхната алергична анамнеза. В анализа на анамнестичните данни е важно да се определи времето на появяването на нарушенията на обонянието и динамиката на тяхното развитие. Трябва да се има пред вид, че повечето хора малко обръщат внимание на обонянието и даже при щателни въпроси не винаги могат да кажат кога е настъпило разстройството на обонянието. Обикновено обонятелните разстройства при процеси в носа настъпват бавно и незабелязано, докато при някои вирусни заболявания (грип) те настъпват внезапно. Не бива да се забравя, че съществува и вродена липса на обоняние.

IV.2. ОБЕКТИВЕН РИНОЛОГИЧЕН СТАТУС

Всички изследвани пациенти бяха подложени на обективен оториноларингологичен преглед, като тези за които се подозираше налично хронично възпаление на носа и околоносните кухини бяха изследвани рентгенографски или чрез компютърна томография.

При обективното изследване на носните половици с предна и задна риноскопия, особено внимание обърнахме на носната лигавица, големината на носни конхи, изкривяването на носната преграда. В най-добрия случай обективната находка на носните ходове спомага за грубо

ориентиране в диагностицирането на назалната обструкция. Дори обективни изследвания като акустичната ринометрия, проведена от други автори (Вичева (3), Cowart (50), Meltzer, Jalowayski (137), Meltzer, Hamilos (138)) не открива връзка между обструкцията и обонятелната дисфункция. Освен по субективните данни на пациента, изследваме поотделно степента на проходимост на двете носни половици също така и с тънка нишка памук. Всичко това все пак ни ориентира за проходимостта на носните половици и то по-специално на олфакторната зона. Това има значение за достигането и контакта на ароматичните вещества с обонятелния епител. След това преминаваме към изследване на обонянето.

IV.3. АЛЕРГОЛОГИЧНИ ТЕСТОВЕ

Всички пациенти, подбрани в нашето проучване бяха с поне един позитивен кожен прик тест. Пациентите от Клиника по детски болести при УМБАЛ „Александровска” (групата на децата) са изследвани алергологично с кожни прик тестове съответно в алергологичен кабинет на Военно медицински институт и алергологичен кабинет на Клиника по детски болести при УМБАЛ „Александровска”. Възрастните пациенти от УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”, бяха изследвани алергологично в Алергологичен кабинет на болницата. Изполваните алергени са: *Dermatophagoides farinae* (10 000 алергологични единици [AU]/ml), *Dermatophagoides pteronyssinus* (10 000 AU/ml), *Alternaria* (1:20wt/vol), *Aspergillus* (1:20wt/vol), *Cladosporium* (1:20wt/vol), *Penicillium mix* (1:20wt/vol), котешки кожен смив (50 000 AU/ml), кучешки епител (1:20wt/vol).

IV.4. СУБЕКТИВНА ОЛФАКТOMETРИЯ С ОЛФАКТOMETЪРА НА ДИМОВ-РАЙКОВ

Основният принцип, на който е построен олфактометъра на Димов-Райков, е импулсивният метод на Елсберг и Леви. Той се състои от принудително подаване на точно определен обем ароматичен газ в носа на изследваното лице. По такъв начин се определя относителния праг на обонятелната чувствителност. Основната идея, залегнала в конструирането на този олфактометър, е едновременното изследване на двете основни функции на обонятелния анализатор – количествена и качествена оценка на едно и също ароматично вещество. Това значи, че след установяване на относителния праг на възприемане на ароматичното вещество да се определи и способността за идентифицирането им, т.е. обонятелната спектрограма (Димов (6)). По този начин се съди както за състоянието на периферната рецепторна част на обонятелния анализатор, която взема най-голямо участие при определянето на относителния праг, така и за централните обонятелни субстрати, където се осъществява диференцировката на ароматичните вещества. При съществуващите олфактометри, чрез които се установява обонятелния праг към едно ароматично вещество (прим. *n*-butanon) (Lund (131)), определянето на спектрограмата става с поднасяне на одорифера на изследваното лице и по такъв начин прагът на различаване (определяне) не може да се определи и изследването на обонянето става едностранчиво – или само количествено, или само качествено. Това от своя страна води до изгубване на връзката и взаимозависимостта на двете основни функции на обонятелния анализатор. Като имаме пред вид специфичния праг на възприемане на ароматичните вещества, т.е. индивидуалната чувствителност към определено вещество и липса на такава към друга (наличие на аносмична зона), ние бихме дали погрешно заключение за състоянието на обонятелния анализатор, ако правим изследване на относителния праг към едно ароматично вещество.

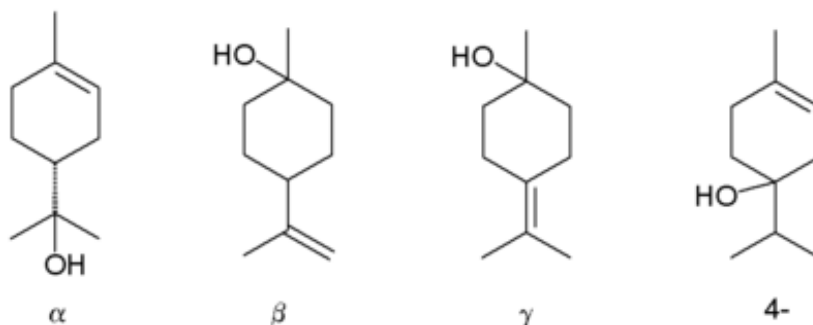
Впрочем, това е и един от недостатъците на повечето олфактометри, с които се изследва общия (относителния) праг чрез едно ароматично вещество (вж. Глава III.3. “Обонянieto в ринологията”). Вземайки пред вид тези съображения, създателите на този олфактометър поставят няколко ароматични вещества с различна прагова концентрация, за да дадат по-пълна представа за функцията на обонятелния орган. Още повече, че според съвременните схващания за обонянieto, освен изключителната роля, която се пада на *fila olfactoria*, известно значение имат обонятелните усещания, които се провеждат чрез *n. trigeminus* и *n. glossopharyngeus*. Ето защо, за да бъде пълно изследването на обонянieto, освен чисто обонятелните възприятия се изследват тактилните компоненти (*n. trigeminus*, който придава остротата на обонянieto) и вкусовите компоненти (*n. Glossopharyngeus*, по който се провежда „вкусовото обоняние“). По такъв начин изследването на обонянieto ще бъде адекватно на физиологичното отреагиране на обонятелния анализатор при естествените условия на възприемане. Всичко това е наложило включването в олфактометъра на Димов-Райков на такива ароматични вещества, които избирателно да се възприемат от трите нерва, участващи в акта на обонянieto – *fila olfactoria*, *n. trigeminus* и *n. glossopharyngeus*.

IV.4.1. АРОМАТИЧНИ ВЕЩЕСТВА, ВКЛЮЧЕНИ В ОЛФАКТОМЕТЪРА НА ДИМОВ РАЙКОВ

Ароматичните вещества, включени в олфактометъра на Димов-Райков отговарят на следните изисквания: (1). стабилност, тъй като обикновено одориферите представляват неустойчиви вещества; (2) липса на голяма абсорбируемост от околните предмети; (3) точно определено качество (миризма) и интензитет; (4) да не бъдат вредни за човека; (6) ароматичните вещества са подбрани по такъв начин, че да не се получат

явления на маскировка и адаптация; (7) използваните одоранти притежават аромати, които са познати на всички хора от всички възрасти. Подбрани са както приятни, така и неприятни миризми, което има значение при определянето на качествените (централни) разстройства на обонянието.

а. **Терпениол.** Терпениолът (молекулно тегло 154.25 g/mol) е естествен монотерпенов алкохол, който може да се изолира от най-различни естествени прекурсори, като например дървесни масла (най-вече бор).

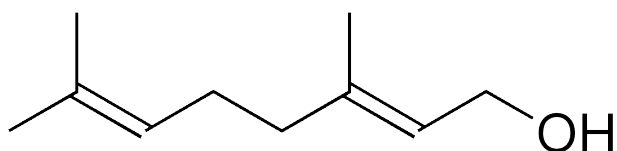


Фигура 12. Структурни формули на трите изомера на терпениола

Има три изомера алфа, бета и гама терпениол, като последните два се различават по мястото на двойната връзка (фигура 12). Терпениолът обичайно представлява смес от трите изомера, като в най-голям процент е алфа-терпениола. Терпениолът притежава приятна миризма и е честа съставка в парфюми, козметични продукти и аромати.

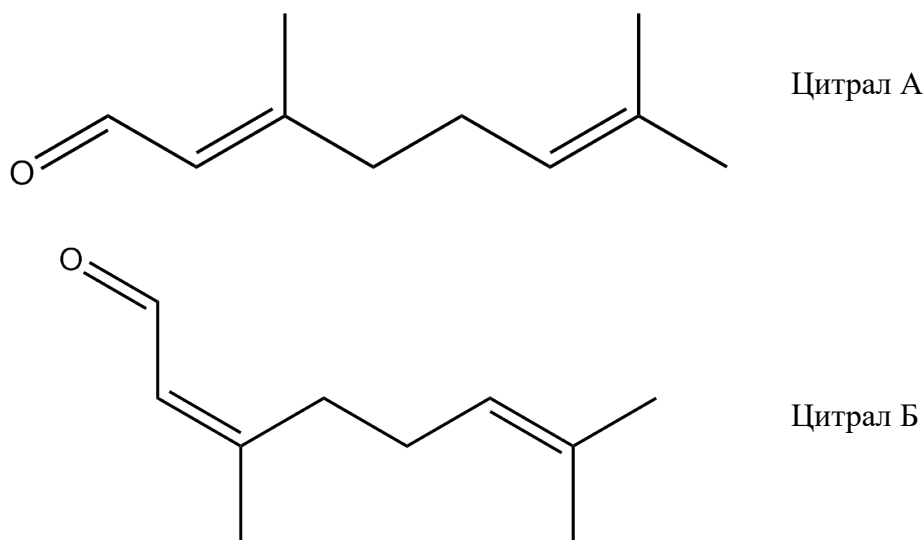
б. **Гераниол.** Гераниолът (фигура 13) представлява съединение на монотерпеноид с алкохол (молекулно тегло 154.25 g/mol). Той е основната съставка в розовото масло. Представлява бледо-жълта водонеразтворима маслена течност. Има аромат на роза и често се използва в парфюмерийната индустрия. Участва в ароматите на праскова, боровинка, грейпфрут, червена ябълка, слива, портокал, ананас и диня. Изследователи доказаха свойствата на гераниола, като ефективен репелент срещу комари, но от друга страна гераниолът е в състояние да привлича пчели, тъй като

той се продуцира от специални жлези на медоносната пчела и тя го използва за маркиране на богати на нектар цветя (Barnard (25), Laska, Galizia (121)). Въпреки, че гераниолът се открива естествено в добре узрял и изсушен тютюн, той влиза в 599-те вещества, които тютюнопроизводителите добавят в тютюна за подобряване на неговите органолептични качества.



Фигура 13. Структурна формула на гераниола

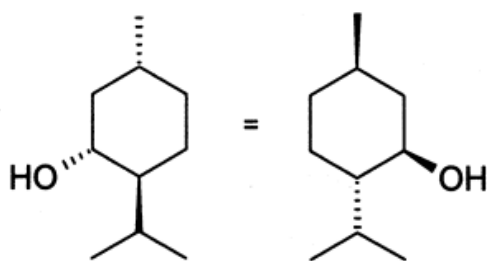
с. **Цитрал.** Цитралът (молекулно тегло 152.24 g/mol) или още: 3,7-диметил-2,6-октадиенал (лемонал) представлява двойка терпеноиди (фигура 14) с молекулярна формула $C_{10}H_{16}O$. Двата компонента представляват изомери, свързани с двойна връзка. Е-изомера е известен като цитрал А, а Z-изомера, като цитрал Б. Цитрал А притежава силна лимонова миризма, докато цитрал Б също има лимонов мирис, но по-сладникав. Поради тези си свойства цитралът също се използва в парфюмерийната индустрия (Lawless (122)).



Фигура 14. Структурни формули на съотв. цитрал А и цитрал Б

Там, цитралът се добавя към лимоново масло за засилване на ароматът му. Има също така силно изявени противоимкробни свойства (Onawunmi (159)), а при насекомите има феромонни ефекти (Kuwahara, Suzuki (114), Robacker, Hedry (174)). Цитралът се използва при синтеза на витамин А и в средства маскиращи тютюнев дим (Fenaroli, Furia (70)).

d. **Ментол.** Съществуват доказателства (Moriya (148)) че ментолът (молекулно тегло $156.27 \text{ g/mol}^{-1}$) е известен на японците от преди 2000 години. Западът го открива едва през 1771 г., когато бива изолиран от Йеронимус Давид Гаубиус (11). Ранни описания на неговата характеристика правят Опенхайм (160), Бекет (Beckett (26)), Мория (148) и Аткинсън (19).



Фигура 15. Най-честата форма на ментола в природата е (-)-ментол

Ментолът представлява органично вещество, което се получава или синтетично или се извлича от ментата. Представлява восъкоподобна, бяла кристална субстанция, която е твърда при стайна температура (Sandborn (183)). Основната форма под която ментолът се открива в природата е (-)-ментол (фигура 15). Ментолът притежава противовъзпалителни и анестетични свойства (Galeottia, Mannellia (77)). Използва се широко като лекарство при леки възпаления на гърлото. Използва се като антипруригинозен агент (противосърбежно действие) (Braina (36)), продава се под формата на носен инхалант за отпушване на носа. Ментолът също

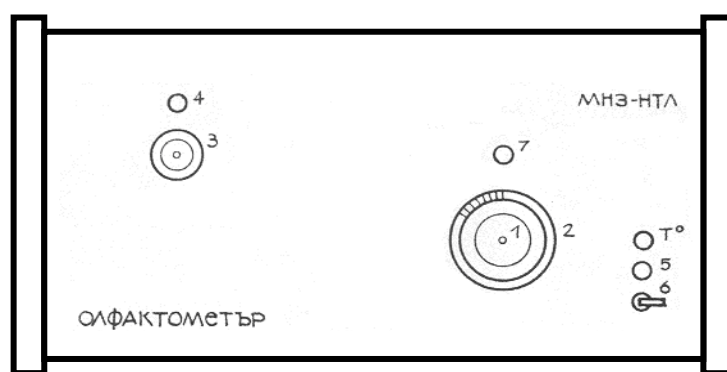
така участва в множество препарати за орална хигиена (вода за уста) и не на последно място – в парфюмерийната и хранително-вкусовата промишленост (Eccles, (63)).

е. **Оцетна киселина.** Оцетната киселина (молекулно тегло 60.05 g/mol) представлява органично съединение, което дава характеристичния аромат и кисел вкус на оцета. Структурната формула на оцетната киселина е CH_3COOH . Чистата обезводнена киселина (ледена оцетна киселина), представлява безцветна хигроскопична течност, която замръзва под $16,7^\circ\text{C}$. Оцетната киселина представлява корозивен агент и нейните изпарения предизвикват дразнене в очите, носа, гърлото и трахеята. Представлява важен компонент в индустриалната химия.

IV.4.2. УСТРОЙСТВО НА ОЛФАКТОМЕТЪРА НА ДИМОВ-РАЙКОВ

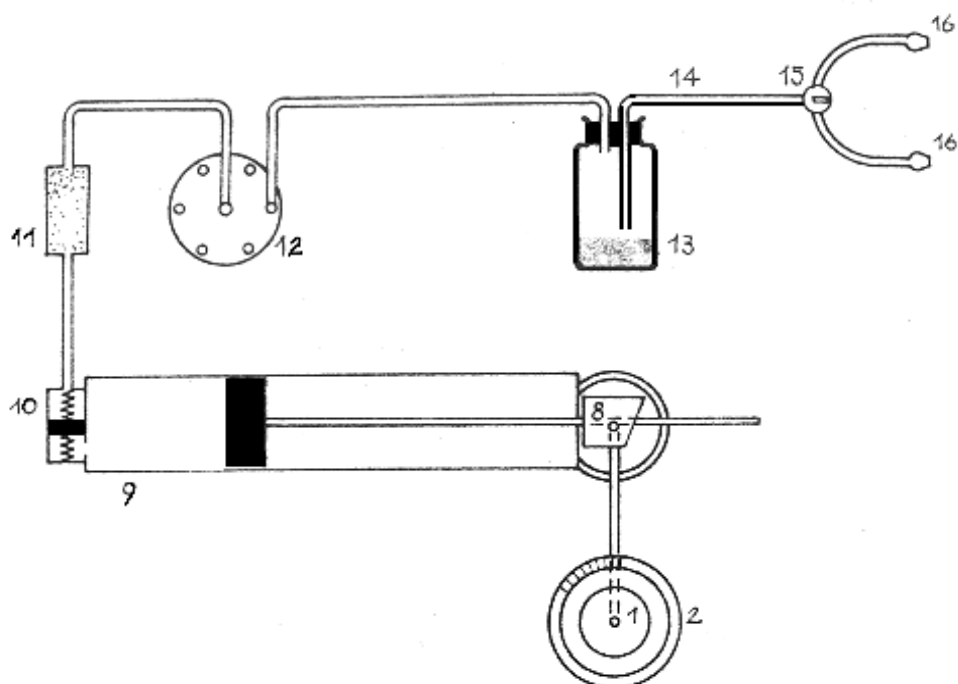
Олфактометърът на Димов-Райков е изработен в научно-техническата лаборатория при МЗ от конструктура Христо Райков през 1973г. Основният принцип, на който е построен олфактометъра на Димов-Райков, е принудителното подаване на точно определен обем ароматичен газ в носа на изследваното лице. По такъв начин се определя относителния праг на обонятелната чувствителност.

Апаратът представлява четириъгълна кутия. На лицевата част се намира командното табло (фигура 16).



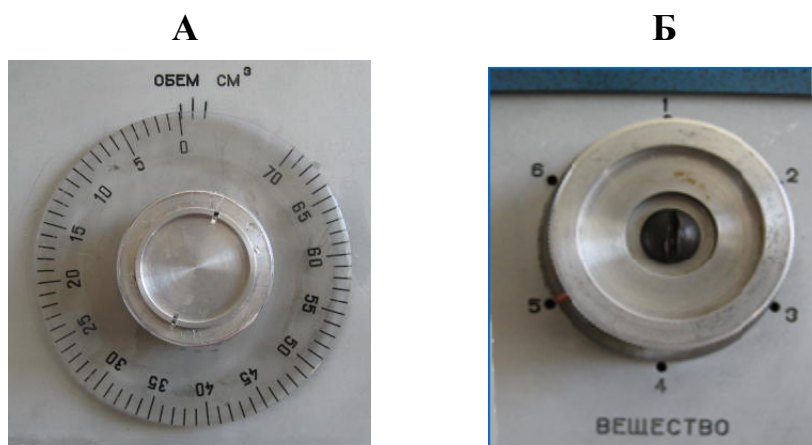
Фигура 16. Командно табло на олфактометъра

Схема на механиката на олфактометъра е представена на фигура 17, като обясненията са дадени в текста.



Фигура 17. Схема на механичните устройства в олфактометъра

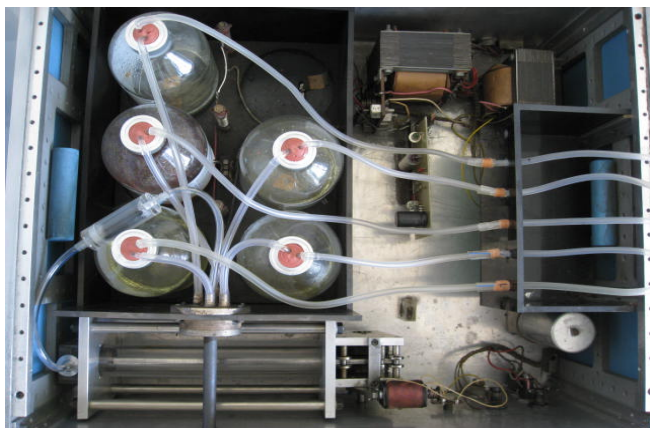
С ръкохватка 1 се нагласява желаният обем ароматичен газ, който се отчита на диск 2. Най-малкото деление на диска е $0,5 \text{ cm}^3$, а най-голямото 75 cm^3 газ (фигура 18А).



Фигура 18. А. Ръкохватка за желанния обем газ;
Б. Контролен ключ за избор на ароматично вещество

С ръкохватка 3 чрез шестопътен кран се включва една от банките с ароматично вещество, чийто номер е отразен на контролен ключ 4 – от едно до шест: 1) терпениол; 2) гераниол; 3) цитрал; 4) ментол; 5) оцетна

киселина и 6) хлороформ (Фигура 18 Б). На командното табло има още електрически ключ 6, с който се пуска апаратът в действие, сигнална лампа 5, която показва, че олфактометърът работи и лампа - t° , която сочи температурата в апарата (фигура 16). Чрез отваряне на задния капак се вижда вътрешното устройство на олфактометъра (фигура 19).



Фигура 19. Олфактометърът със свален горен капак

Виждат се петте банки с ароматични вещества, в които влизат полиетиленови тръбички за сгъстен от буталото въздух.

Забележете, че въздухът, който подава буталото преминава през въгленов филтър.

От банките излизат отново полиетиленови тръбички, но този път носят аромати към пациента. Те завършват с носни оливи.

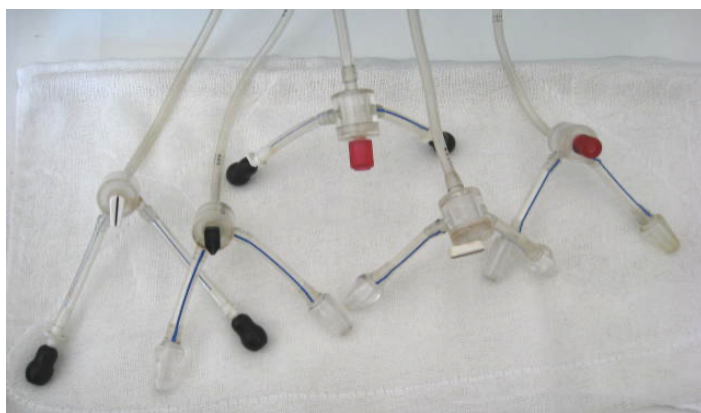
Чрез лост, ръкохватката 1 се свързва с устройство 8. Това устройство е свързано с лост на буталото на цилиндър 9 с обем 80 cm^3 (фигури 16 и 17). Буталото има на своя лост зъбци, които се зацепват в зъбците на зъбчатото колело на устройството 8. На всеки зъбец отговаря $0,5 \text{ cm}^3$ въздух, който изтласква буталото от цилиндъра.



Фигура 20. Рубеновата клапа на олфактометъра – А. поглед от вън и Б. от вътре. Към шестия отвор липсва тръбичка, понеже не използвахме хлороформ

В устройство 8 има механизми и пружини, които осигуряват еднаква скорост на движение на буталото през целия ход на изтласкването. Цилиндърът завършва с една Рубенова клапа 10 (фигура 20), от която въздухът, през провод, преминава през филтър с активен въглен 11 и се отправя към шестопътния кран 12.

Чрез различните позиции на последния се включва по отделно всяка една от банките с ароматична субстанция. Банката за ароматично вещество 13 има вместимост 500 cm^3 . В запушалката ѝ има два отвора: в единия влизат дълга стъклена тръбичка, завършваща с ароматичното вещество, която е свързана с мек провод с шестопътния кран, а от другия отвор излиза къса тръбичка, която се свързва с провод 14.

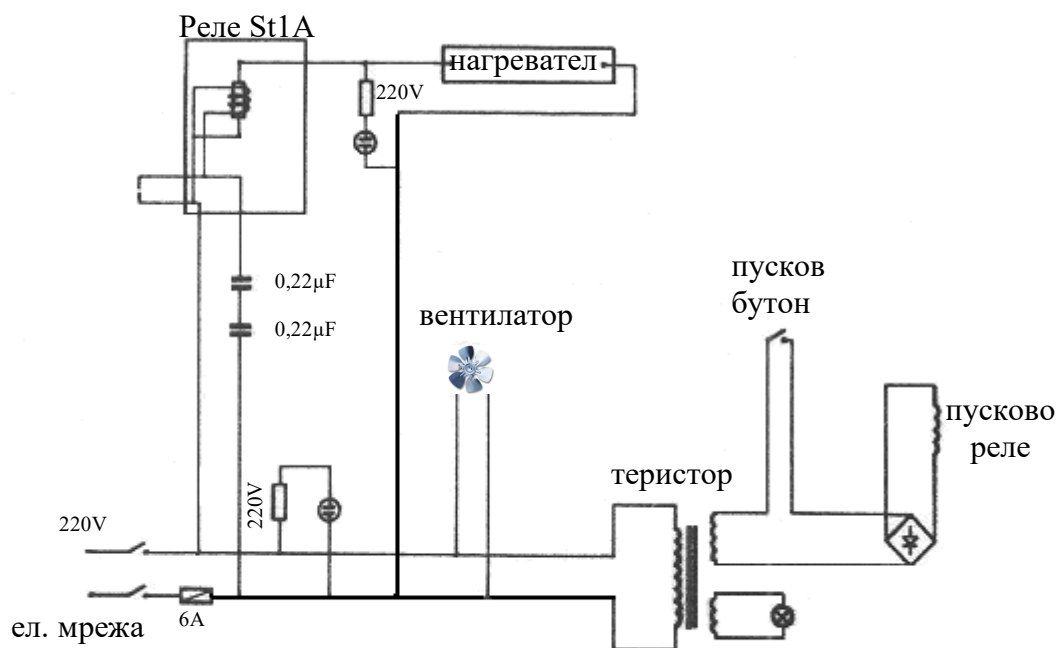


Между късите тръбички, които завършват с оливи се виждат и кранчетата за диференцирано изследване на лява и дясна носна половина.

Фигура 21. Полиетиленовите тръбички към изследваното лице завършват с носни оливи изработени от поликарбонат (прозрачните) и силикон (тъмните)

От всяка банка излиза отделен провод през специални отвори на горната стена на олфактометъра, където има кутия за тяхното прибиране след работа. Всеки провод 14 завършва с двупътен кранче 15, от което излизат къси тръбички, завършващи с конусовидни оливи за носа 16, които се поставят в ноздрите на изследваното лице (фигура 21). Чрез различни положения на лост на кранчето може да се подава ароматичен газ по отделно в едната или в другата носна половина или към двете едновременно, или да бъде затворен (когато олфактометърът не работи, за

да се поддържа парния натиск в банките). Олфактометърът е свързан с електрическата мрежа (фигура 22).



Фигура 22. Електрическа схема на българския олфактометър

Чрез нагревател, свързан с термореле, и контактен термометър се осигурява постоянна температура от 30°C. За да бъде температурата еднаква, във вътрешността на олфактометъра за всички банки под известен ъгъл е поставено вентилаторче, което постоянно раздвижва въздуха и осигурява еднакво затопляне на банките. Чрез пусков бутон, който е свързан с електромагнит се освобождават механизмите на устройство 8 и буталото на цилиндър 9 се привежда в движение. Всички проводни са от химически неутрален полиетилен.

IV.4.3. РАБОТА НА ОЛФАКТOMETЪРА НА ДИМОВ-РАЙКОВ

Чрез ръкохватка 1 и устройство 8 буталото на цилиндър 9 се изтегля от първоначалното си положение (до Рубеновата клапа) до желанния обем и в цилиндъра влиза въздух през долния отвор на клапата (фигури 16 и 17).

Чрез пусковия бутон, електромагнитът освобождава натегнатата пружина на буталото в устройство 8 и буталото с равномерна скорост изтласква въздуха през горния отвор на клапата към филтър с активен въглен, който козва слабо съпротивление. От там въздухът отива в шестопътния кран и в зависимост от избраната позиция на последния, въздухът преминава към съответната банка с ароматично вещество. Тук, преминавайки през дългата тръбичка, въздухът излиза на малки мехурчета от ароматичното вещество и адекватно количество ароматичен газ се отправя през двупътния кран към една от ноздрите на изследваното лице. Поради поддържането на висока температура (30°C) в банките има добра изпаряемост на ароматичните субстанции и в зависимост от техния коефициент на летливост се осигурява един постоянен парен натиск. Тъй като цялата система на олфактометъра е затворена, поддържа се и постоянно количество ароматен газ в банките (400cm^3), който има постоянна концентрация и еднаква температура.

IV.4.4. ИЗСЛЕДВАНЕ НА ОБОНЯНИЕТО С ОЛФАКТОМЕТЪРА НА ДИМОВ-РАЙКОВ

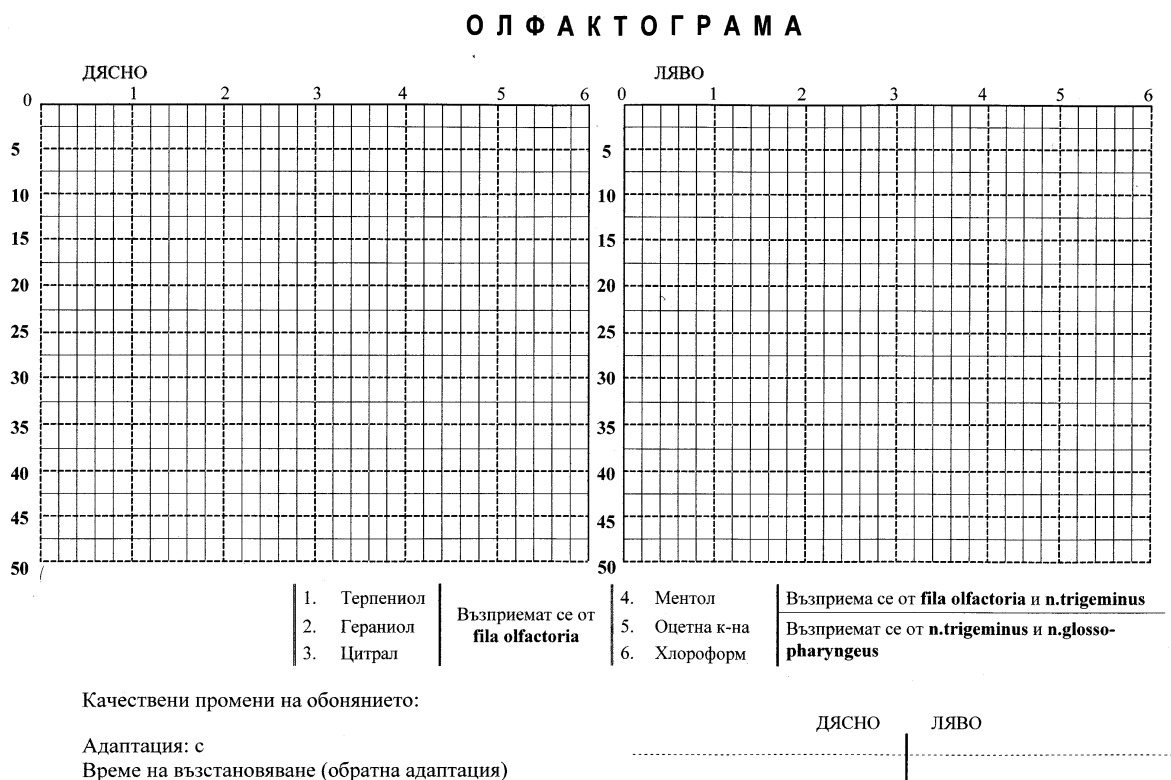
Изследването на обонянието с олфактометъра на Димов-Райков става по следния начин. Включва се олфактометъра в електрическата мрежа. След няколко минути лампичката, показваща температурата – t° – изгасва, което означава, че температурата в олфактометъра е достигнала 30°C и може да се започне работа. Изследваното лице (фигура 23) поставя оливите на първия провод в носа (шестте ароматични вещества имат самостоятелни проводни), (в нашето проучване използваме само 5). Задава се програма на олфактометъра: включва се първи канал чрез шестопътния кран, определя се количеството ароматен газ с ръкохватката 1. Включва се кранчето 15 за една от ноздрите. Изследваното лице спира дишането и чрез пусковия бутон автоматично се изтласква определения обем ароматично вещество. Пита се пациентът, дали усеща. По този начин се определя най-малкото

количество, което предизвиква мирисно усещане. Така се установява относителния праг на обонянието, и за срещуположната носна половина.



Фигура 23. Изследване на обонянието с българския олфактометър

След определянето на прага на усещане, се определя и прагът на разпознаване (идентификация). Подават се 20 см³ ароматен газ надпрагово и се пита пациентът, каква е миризмата на веществото. На олфактометъра има таблица с имената на миризмите на шестте ароматични вещества, подредени произволно. Изследваното лице трябва да посочи коя миризма е подадена. По този начин се изследват и останалите четири ароматични вещества по реда, по който са подредени в олфактометъра (по оригиналната методика се изследват и шеста миризма – на хлороформ, но както вече отбелязахме, поради работата с деца той бе изключен от изследването). Изследването на отделните вещества трябва да става с интервал повече от 30 секунди за една и съща половина на носа, за да се избегне повлияването на резултата от адаптационните феномени. Резултатите се нанася на графики – олфактограми за лява и дясна страна, по аналогия на аудиограмите (фиг. 24). По този начин с олфактометъра на Димов-Райков едновременно с количественото изследване се извършва и качествено – определяме обонятелната спектрограма.



Фигура 24. Олфактометрична бланка

IV.5. АНАЛИЗ НА ДАННИТЕ

IV.5.1. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Ако не се отбелязваше друго, използвахме дескриптивна статиска като средно $SE \pm$. За сравнение на честотите на разпределение на резултатите от субективното изследване на обонянието, използвахме непараметричния тест на Уилкоксън за зависими извадки. Когато се налагаше да откриваме разлики по групи, използвахме теста на Ман-Уитни. Анамнестичните данни за обонятелни разстройства, ринити и други проблеми свързани с обонятелната дисфункция и резултатите от

алергологичното тестване също използвахме непараметрични тестове (т.нар. χ^2 анализ).

Скоровете от обонятелните тестове (от резултатите от по-добрата носна половина) използвани в анализа, включваха определяне на праговете за усет и идентификация (разпознаване) на мирисните субстанции. За сравняване на пациентите от Клиника по детски болести при УМБАЛ „Александровска” (група на децата) с пациентите от Клиника по УНГ болести при УМБАЛ „Царица Йоанна” (група на възрастните) използвахме вариационен анализ и тестове за независимо сравняване t .

IV.5.2. ОБОНЯТЕЛЕН СКОР

В зависимост от стойностите на относителния праг на усет, проф. Д. Димов разделя тежестта на хипосмията на четири степени – I, II, III и IV степен. За да направим пълна класификация на пациентите, участвали в изследването ние въведохме още две групи: група 0 – пациенти със средни стойности на относителния праг в рамките на нормата и група 5 – пациенти със средни стойности на относителния праг над 40 cm^3 – аносмици. По този начин получаваме следната класификация на пациентите:

- Група 0 - нормосмици;
- I степен на хипосмия - 10 cm^3 ;
- II степен на хипосмия - до 20 cm^3 ;
- III степен на хипосмия - до 30 cm^3 ;
- IV степен на хипосмия - до 40 cm^3 ;
- Група 5 - аносмици

На таблици 29, 30, 31, и 33 са дадени честотните разпределения на обонятелните способности на пациентите по групи, за отделните вещества, ляво и дясно, по време на и извън сезона. В тези таблици класифицирахме пациентите според обонятелните им способности за отделните ароматични вещества. За да можем, обаче да направим цялостна оценка на обонянето

на даден пациент за всички вещества едновременно, ние се нуждаем от количествена оценка на обонянието като цяло. Ръководехме се от следната логика: (1) На пациентите от група 0 (нормосмици) съпоставихме числото нула, тъй като те имат нормално обоняние; (2) С нарастването на степента на хипосмия, числото което съпоставяме нараства с една единица – така I степен на хипосмия, получава 1; II степен на хипосмия – 2; III степен на хипосмия – 3; IV степен на хипосмия – 4; Група 5 (аносмици) – 5; (3) Следователно, колкото по-голямо е получено число (индивидуална оценка), толкова обонянието за дадения одорант е по-лошо. За по-голяма яснота, отново даваме класификационната подредба със съответните числа, които им съпоставихме (таблица 6):

СТЕПЕН НА ОБОНЯНИЕ	ОТНОСИТЕЛЕН ПРАГ	индивидуална количествена оценка
нормосмия	$\leq 8 \text{ см}^3$	0
хипосмия I степен	9 – 11 см^3	1
хипосмия II степен	12 – 20 см^3	2
хипосмия III степен	21 – 30 см^3	3
хипосмия IV степен	31 – 40 см^3	4
аносмия	$>40\text{см}^3$ или 0 см^3	5

Таблица 6. Количествена оценка на обонятелните способности на пациентите

Обобщената оценка за всички вещества, за даден пациент (обонятелен скор) се получава, като съберем отделните стойности на индивидуалните оценки за отделните одоранти.

СТЕПЕН НА ОБОНЯНИЕ	ОТНОСИТЕЛЕН ПРАГ	индивидуална количествена оценка	ОБОНЯТЕЛЕН СКОР
нормосмия	$\leq 8 \text{ см}^3$	0	0-4
хипосмия I степен	9 – 11 см^3	1	5-9
хипосмия II степен	12 – 20 см^3	2	10-14
хипосмия III степен	21 – 30 см^3	3	15-17
хипосмия IV степен	31 – 40 см^3	4	18-20
аносмия	$>40\text{см}^3$ или 0 см^3	5	>20

Таблица 7. Въвеждане на обонятелен скор за цялостна оценка на обонятелните способности

Следователно комбинираната оценка на нормосмика трябва да бъде нула или близка до нула, докато на аносмика, оценката е близка до 25 (защото приемаме, че се оценя обонянието на по-добрата ноздра, подобно на оценката на слуха – пълната липса на слух в едното ухо не дава 50% намаление на слуха) (Таблица 7).

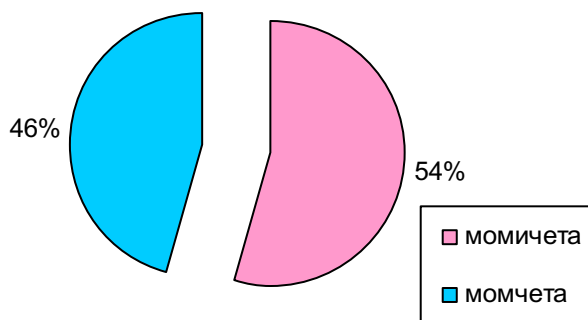
В главата „Резултати”, от таблици 18 до 36 са представени сборните оценки на обонянието и тяхната статистичека обработка, съобразно получените скорове.

V. МАТЕРИАЛ

В нашето изследване включихме 85 алергични пациенти (36 жени и 49 мъже), на възраст от 4 до 75 години. Пациентите бяха разделени на две главни групи – 35 деца и 50 възрастни, на които двукратно снемме анамнеза и оториноларингологичен статус с изследване на обонянието – по време на и извън алергичния сезон. Следва описание на пациентите.

V.1. ОПИСАНИЕ НА ГРУПАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ ОТ УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА” – ГРУПА НА ДЕЦАТА

Групата на децата включва 35 пациенти с доказан алергичен ринит и/или бронхиална астма, но без наличие на хронично заболяване на носа и околоносните кухини или носна полипоза. Изследването на тези пациенти протече през пролетта и лятото (по време на и извън алергичния сезон). От тях момичетата са 19 (54,3%), а момчетата – 16 (45,7%) (графика 1). 35 децата бяха разпределени в 12 възрасти, като минималната възраст в цялата група е 4 години, а максималната – 16 години (табл.8). Средната възраст на момичетата е 10,95 (SD = 3,84), а на момчетата – 9,75 (SD = 2,96).



Графика 1. Разпределение на децата в извадката по пол

В таблиците за нормални стойности на обонянието, получени от изследванията на проф. Д. Димов, в зависимост от възрастта, авторът е подредил здравите доброволци в 7 възрастови групи: I група - 5 до 10 години; II група – 11 до 20 години; III група – 21 до 30 години; IV група – 31 до 40 години; V група – 41 до 50 години; VI група – 51 до 60 години и VII група – 61 до 70 години.

възраст (години)	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	16
брой	2	1	2	3	4	2	3	2	7	2	3	4
%	5,7	2,9	5,7	8,6	11,4	5,7	8,6	5,7	20,0	5,7	8,6	11,4

Таблица 8. Разпределение на децата по възраст

Децата от нашата извадка попадат в групи 1 и 2 с едно изключение – имаме и 4 годишно дете, което ние отнасяме към група 1. Разпределението на децата в тези възрастови групи е представено на таблица 9:

възрастови групи	брой N	%
I група (4-10)	17	48,6
II група (11-16)	18	51,4
общо	35	100,0

Таблица 9. Разпределение на децата в две възрастови групи

По долу ще използваме това разделяне по възрастови групи за сравнение на обонятелните способности на децата.

V.1.2. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ В ТРИ ГРУПИ – А, R И J

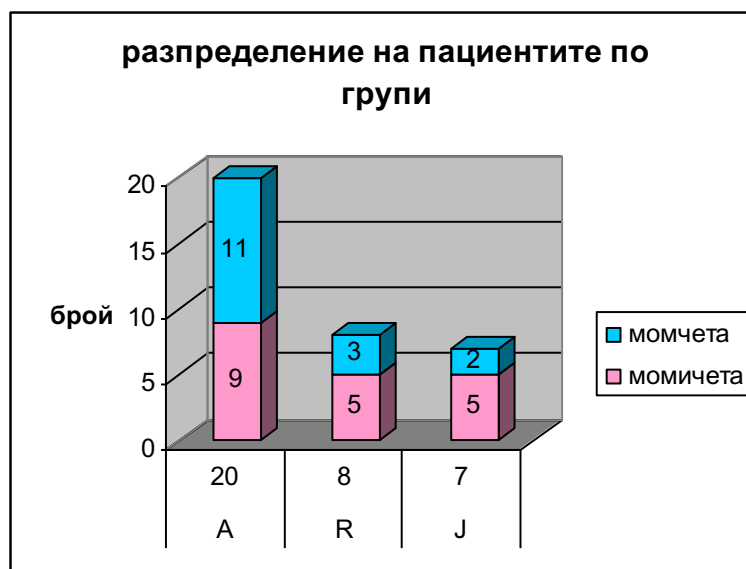
В зависимост от конкретното заболяване, групата на децата бе разделена на 3 подгрупи: (1) група „А” – пациенти с бронхиална астма (20 души – 57,1%); (2) група „R” – пациенти със сезонен алергичен ринит (8 души – 22,9%); (3) група „J” – пациенти, едновременно с бронхиална астма

и алергичен ринит (7 души – 20%) (честотното разпределение на пациентите по групи е представено на таблица 10 и графика 2);

Честотното разпределение на пациентите по групи		
групи	брой	%
A	20 (9 момичета +16 момчета)	57,1
R	8 (5 момичета +3 момчета)	22,9
J	7 (5 момичета +2 момчета)	20
общо	35 (19 момичета +16 момчета)	100

Таблица 10. Честотното разпределение на пациентите по групи

По долу, резултатите на тази таблица са представени в графичен вид.

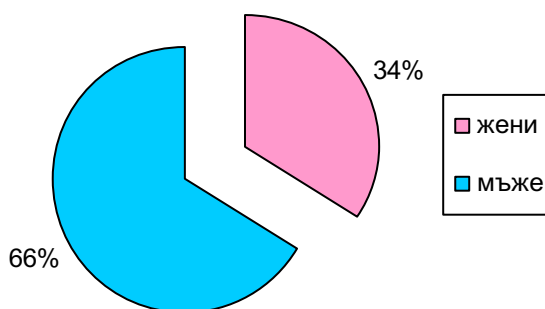


Графика 2. Честотно разпределение на пациентите по групи

V.2. ОПИСАНИЕ НА ГРУПАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ ОТ УМБАЛ „ЦАРИЦА ЙОАННА - ИСУЛ” – ГРУПА НА ВЪЗРАСТНИТЕ

Както вече казахме, освен групата на децата, изследването включи и 50 пациенти от Клиниката по УНГ болести при УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” – всичките с позитивни кожни прик тестове и диагноза целогодишен алергичен ринит. Бяха подбрани пациенти с/или без субективни оплаквания от страна на обонянието, но с изолиран целогодишен алергичен ринит, целогодишен алергичен ринит и носна

полипоза и пациенти с целогодишен алергичен ринит и развит хроничен риносинусит. От подбраните пациенти 33 (66%) са мъже и 17 – жени (34% - графика 3). Средната възраст на мъжете е 38,03 години ($SD = 15,69$), а на жените 46,47 ($SD = 15,22$). Минималната възраст при мъжете е 18 години, а максималната – 74 г. При жените съответните стойности са 20г. и 75г. Това всъщност означава, че за цялата група минималната възраст е 18 г. , а максималната 75 г., а средната възраст е 40,9 ($\pm 15,9$).



Графика 3. Честота на мъжете и жените в групата на възрастните пациенти (50 души)

	мъже		жени		общо	
групи	средна възраст	SD	средна възраст	SD	средна възраст	SD
0	44.94	17.11	45.64	15.33	45,22	16,1
P	38.8	16.69	55.33	22.5	45	19,42
S	28.5	6.82	40.67	1.16	30,93	7,88

Таблица 11. Средна възраст и стандартно отклонение на пациентите по групи

V.2.1. РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ В ТРИ ГРУПИ – 0, P И S

Всички изследвани пациенти бяха подложени на оториноларингологичен преглед, като тези за които се подозираше налично хронично възпаление на носа и околоносните кухини бяха изследвани рентгенографски или чрез компютърна томография. В групата на пациентите с хронично възпаление на синусите влизаха тези с поне две от следните оплаквания: (1) ринорея, (2) назофарингеално натичане на секрет или кашлица повече от 3 месеца; (3) рентгенови или компютър

томографски данни за задебелена лигавица и замъгляване на поне един синус; (4) оплаквания от епизодична или продължителна носна конгестия, ринорея, стичане назад на секрети и кихане, и (5) поне един позитивен кожен прик тест, свързан с тяхната алергологична анамнеза, както ще видим по-долу. Резултатите от анамнезата, обективното и рентгеновото изследване, послужиха за поставяне на възрастните пациенти в три групи: (1) група „0” – пациенти с целогодишен алергичен ринит без данни за синусит или носни полипи; (2) група „P” – пациенти с целогодишен алергичен ринит и изявена носна полипоза при обективния преглед; и (3) група „S” – пациенти с целогодишен алергичен ринит и с доказателства за хроничен риносинусит, но без полипи (табл.12).

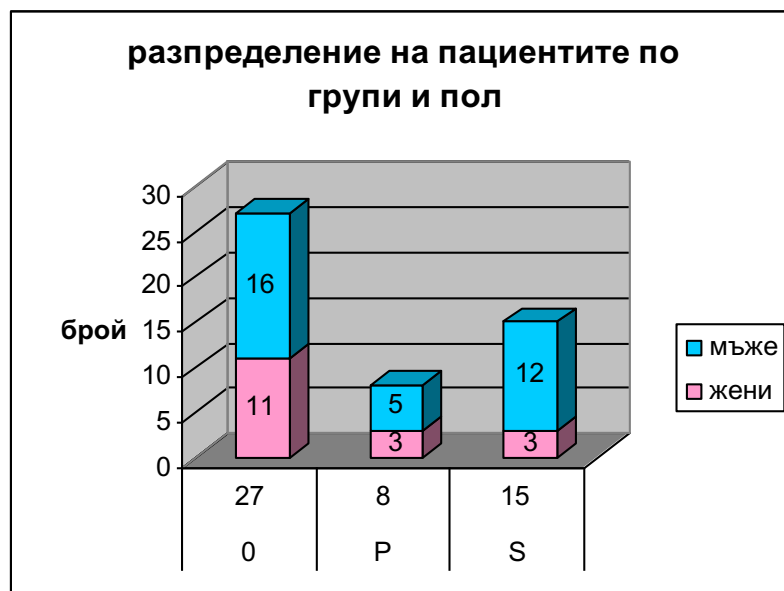
групи	брой	%
0	27	54
P	8	16
S	15	30
общо	50	100

Таблица 12. Разпределение на пациентите по групи

Честотното разпределение на пациентите по групи и пол е представено на табл.12 и 13 и графика 4. В групата на пациентите с целогодишен алергичен ринит (**група 0**) влезнаха 27 пациенти, от които 16 са мъже (59,3%), а 11 – жени (40,7%). В групата на пациентите, страдащи от носна полипоза (**група P**) бяха подбрани 5 мъже (62,5%) и 3 жени (37,5%). Болните с анамнестични и клинични белези на хроничен риносинусит, но без данни за изявена носна полипоза (**група S**), бяха разпределени на 12 мъже (80%) и 3 жени (20%).

Честотното разпределение на пациентите по пол					
групи	мъже		жени		общо
0	16	59,3%	11	40,7%	27
P	5	62,5%	3	37,5%	8
S	12	80%	3	20%	15
общо	33	66%	17	34%	50

Таблица 13. Разпределение на пациентите по пол в групите



Графика 4. Разпределение на пациентите по групи и пол

Следва представяне на резултатите от нашето изследване.

VI. РЕЗУЛТАТИ

Първо ще представим резултатите на пациентите от групата на децата, а след това и на възрастните.

VI.1. РЕЗУЛТАТИ ОТ АНАМНЕЗАТА И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧНИЯ СТАТУС ПРИ ДЕЦАТА

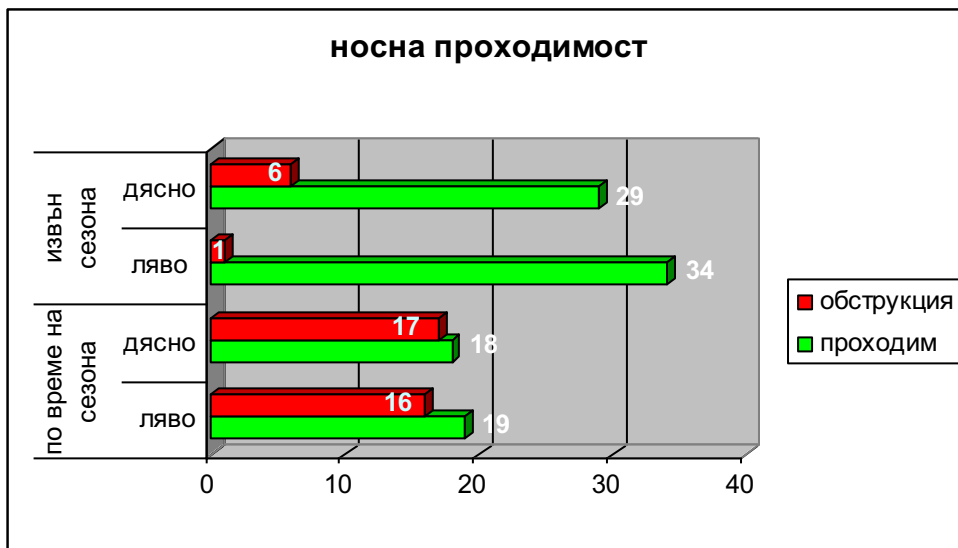
Децата бяха подлагани на рутинен оториноларингологичен преглед, включващ кратка анамнеза, предна, а при нужда и задна риноскопия, отоскопия и мезофарингоскопия. Те нямаха тежки промени по носната лигавица, с изключение на изменения характерни за алергичния ринит (лилавеещи, зърнести и едематозни долни носни конхи, наблюдавани при 12 (34,28%) от всички деца.

	ПО ВРЕМЕ НА СЕЗОНА				ИЗВЪН СЕЗОНА			
	ЛЯВО		ДЯСНО		ЛЯВО		ДЯСНО	
	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%
проходим	19	54,3	18	51,4%	34	97,1%	29	82,9
обструкция	16	45,7	17	48,6%	1	2,9%	6	17,1
общо	35	100,0	35	100,0%	35	100,0%	35	100,0

Таблица 14. Проходимост на носа по време на сезона и след сезона

По време на сезона 16 деца (45,7%) бяха с двустранна обструкция на носните ходове (таблица 14), докато извън сезона почти всички деца бяха с проходим нос. Резултатите от табл. 14 са представени образно и на графика 5.

От изследваните деца, всъщност само 16 (45,71%) се оплакваша от намалено обоняние. Диагнозите на тези болни бяха, както следва: бронхиална астма (група А) – 7; сезонен алергичен ринит (група R) – (n = 3); бронхиална астма и сезонен алергичен ринит (група J) – (n = 6).



Графика 5. Проходимост на носа по време на сезона и след сезона

VI.2. РЕЗУЛТАТИ ОТ АНАМНЕЗАТА И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧНИЯ СТАТУС ПРИ ВЪЗРАСТНИТЕ

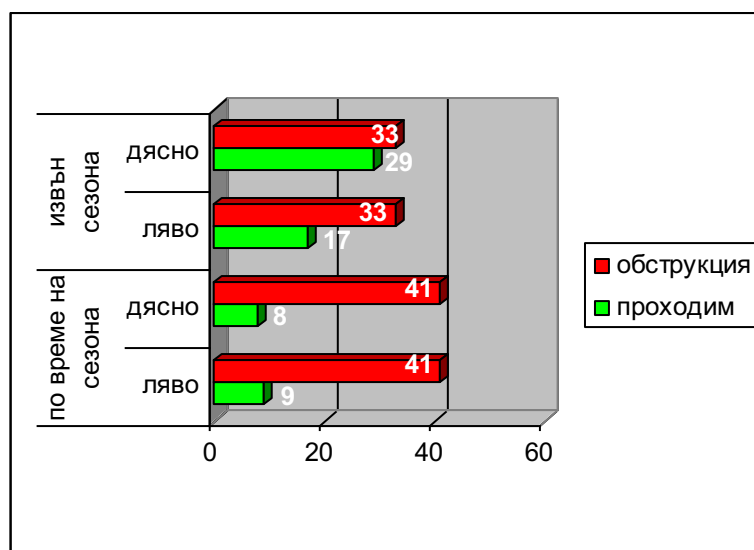
Възрастните пациенти бяха подлагани на рутинен оториноларингологичен преглед, включващ кратка анамнеза, предна, а при нужда и задна риноскопия, отоскопия и мезофарингоскопия. По време на сезона 41 пациенти (82 %) бяха с двустранна обструкция на носните ходове, докато извън сезона с двустранна обструкция бяха 33 (66%). Резултатите са представени на табл. 15 и графика 6.

	ПО ВРЕМЕ НА СЕЗОНА				ИЗВЪН СЕЗОНА			
	ЛЯВО		ДЯСНО		ЛЯВО		ДЯСНО	
	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%
проходим	9	18	8	16	17	34%	29	82.9
обструкция	41	82	41	82	33	66	33	66
общо	50	100%	50	100%	50	100%	50	100%

Таблица 15. Проходимост на носа по време на сезона и след сезона

Пациентите от **група 0** (тези с изолиран персистиращ алергичен ринит) нямаха тежки промени по носната лигавица. Те даваха най-много оплаквания от изкривено обонятелно възприятие (паросмия) (20 души –

74% от групата). При тях имаше и най-много анамнестични данни за прекарани вирусни инфекции – 15 души – 56% от група 0.



Графика 6. Проходимост на носа по време на сезона и след сезона

Всъщност, получи се така, че от групата на възрастните пациентите, участвали в нашето изследване, най-висока честота на обонятелни разстройства и анамнестични данни за прекарани вирусни инфекции на горните дихателни пътища бяха докладвани от пациентите с най-ниска честота на налична носна обструкция – тези от група 0.

При пациентите с носна полипоза (**група Р**), освен полипите се установиха и тежки хронични промени по носната лигавица, резултат вероятно от множеството полипектомии, които са понесли в миналото. Тяхното основно оплакване беше от носна обструкция и липса на обоняние (7 души – 85,5% от група Р).

При пациентите с целогодишен алергичен ринит и хроничен риносинусит, но без носна полипоза (**група S**), отново се наблюдаваше хронично възпалено носна лигавица, като при екзацербация на възпалителния процес се наблюдаваха зеленикави гнойни пътеки в

средните носни ходове. 11 души (73%) се оплакваха от какосмия (усещане за неприятна миризма), като в почти всички случаи тя беше обективна.

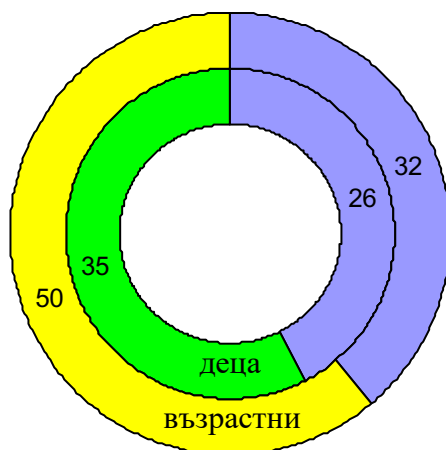
От изследваните възрастни пациенти, 31 (62 %) се оплакваха от намалено обоняние. Диагнозите на тези болни бяха, както следва: (1) група 0 – целогодишен алергичен ринит – 24 (88,8% от групата); (2) група Р – пациенти с носна полипоза – 7 (87,5% от група); (3) група S – пациенти с хроничен риносинусит – 5 (33,3% от групата). В главата «Обсъждане» ще отделим специално внимание на това доколко данните от собствената оценка на обонянieto на децата и възрастните се припокриват с тези от проведената олфактометрия.

VI.3. РЕЗУЛТАТИ ОТ АЛЕРГИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ – КОЖНИ ТЕСТОВЕ

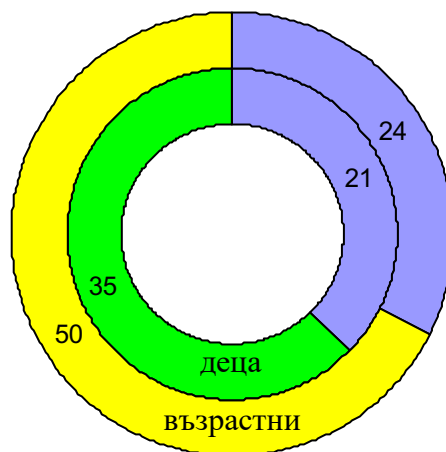
Пациентите от групата на децата бяха изследвани алергологично в алергологичните кабинети на УМБАЛ „Александровска” и Военно медицинския институт, а тези от групата на възрастните – в алергологичен кабинет на УМБАЛ „Царица Йоанна”. Установиха се малки разлики в резултатите от кожните тестове сред трите подгрупи на възрастните пациенти. Алергичното тестване показва че няма разлики, когато алергените бяха групирани на **целогодишни** (средно 87% от пациентите на всяка подгрупа бяха определени като позитивни към акари, котки, кучета и/или фунги) или **сезонни** (средно 84% от пациентите на всяка подгрупа бяха определени като позитивни към тревни и дървесни полени).

Имаше обаче значителни разлики при някои индивидуални тествания. За няколко пациенти от групата на възрастните пациенти беше установено, че са позитивни срещу кучешки антигени (16 от група-0 (32%) и 8 (16%) от групите –S и – Р (това са 68% от групата на възрастните), в сравнение с 21 (60%) пациенти от групата на децата; $\chi^2= 10.75$, $P=.005$) (графика 7) и към тревни полени (17 (57%) група-0 и 15 (50%) от

подгрупите –S и – P (представляващи 64% от групата на възрастните), в сравнение с 26 (74 %) пациенти от групата на децата; $\chi^2= 9.99$, $P=.007$) (графика 8).



Графика 7. Разлики по свръхчувствителност към тревни полени.



Графика 7. Разлики по свръхчувствителност към кучешки алергени.

VI.4. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ПАЦИЕНТИТЕ

Пациентите бяха изследвани двукратно, по време на и извън алергичния сезон. Изследването на децата ставаше сутрин, когато бяха отпочинали и концентрирани. Поради същите съображения, сутрин изследвахме и почти всички възрастни. И тук първо ще разгледаме резултатите на децата, а след това на възрастните.

VI.4.1. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ДЕЦАТА ИЗВЪН СЕЗОНА

Въпреки, че хронологично първо изследвахме децата по време на алергичния сезон, а след това извън него, по дидактични съображения първо ще представим резултатите, получени извън алергичния сезон, след това по време на сезона, след което, в главата «Обсъждане» ще илюстрираме наблюденията си с обобщаващи таблици, в които класифицираме децата по обонятелните им способности, съгласно нормите дадени от проф.Д. Димов (6) и ще направим общи изводи за изследваната група деца. В следващата глава ще разгледаме обонянето на възрастните, след което, ще се опитаме да направим класификация на обонятелните способности на децата и възрастните на основата на получените резултати.

Средните стойности на относителните прагове за разпознаване на ароматичните вещества и стандартните отклонения в двете възрастови групи извън сезона са представени на таблица 16.

относителни прагове на разпознаване, извън сезона		възрастови групи								
		I група (4 – 10)			II група (11 – 16)			общо		
		средн а	N	SD	средн а	N	SD	средн а	N	SD
терпениол	ляво	5,18	17	1,29	4,79	18	1,29	4,98	35	1,29
	дясно	5,08	17	1,35	4,73	18	1,33	4,90	35	1,33
гераниол	ляво	4,85	17	,61	4,74	18	1,33	4,79	35	1,03
	дясно	5,12	17	,78	4,81	18	1,35	4,96	35	1,11
цитрал	ляво	4,56	17	,63	4,60	18	1,35	4,58	35	1,04
	дясно	4,52	17	,64	4,60	18	1,34	4,56	35	1,04
ментол	ляво	3,91	17	1,29	3,92	18	1,58	3,91	35	1,42
	дясно	3,85	17	1,22	3,90	18	1,64	3,85	35	1,43

Таблица 16. Средни стойности и стандартни отклонения на разпознаването на ароматичните вещества в двете възрастови групи извън сезона

Данните за средните стойности на праговете на разпознаване за оцетната киселина (табл. 17), са представени отделно от другите ароматични вещества, тъй като нормалната стойност за това вещество е 3 сс, а не 5 сс както при другите ароматични вещества.

пол	групи		ЛЯВО	ДЯСНО
момчета	I група (4 – 10)	средна	1,75	1,75
		N	8	8
		SD	,71	,71
	II група (11 – 16)	средна	1,63	1,63
		N	8	8
		SD	,744	,744
	общо	средна	1,69	1,69
		N	16	16
		SD	,70	,70
момчета	I група (4 – 10)	средна	1,0000	1,0000
		N	9	9
		SD	,00000	,00000
	II група (11 – 16)	средна	1,60	1,60
		N	10	10
		SD	1,08	1,08
	общо	средна	1,32	1,32
		N	19	19
		SD	,82	,82
общо	I група (4 – 10)	средна	1,35	1,35
		N	17	17
		SD	,61	,61
	II група (11 – 16)	средна	1,61	1,61
		N	18	18
		SD	,92	,92
	общо	средна	1,50	1,50
		N	35	35
		SD	,78	,78

Таблица 17. Средни стойности и стандартни отклонения на разпознаването на оцетна киселина в двете възрастови групи извън сезон

VI.4.2. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ДЕЦАТА, ПО АРОМАТИЧНИ ВЕЩЕСТВА, ПРЕЗ АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН

Средните стойности и стандартните отклонения за усет и разпознаване, по време на и извън сезона за всяко отделно ароматично вещество са представени в следващите 5 таблици.

VI.4.2.1. ТЕРПЕНИОЛ

			брой N	средно	SD
ТЕРПЕНИОЛ – УСЕТ	ЛЯВО	В сезона	35	6,1	3,8
		извън сезона	35	3,90	1,21
	ДЯСНО	В сезона	35	5,9	3,4
		извън сезона	35	4,03	1,13
ТЕРПЕНИОЛ – РАЗПОЗНАВАНЕ	ЛЯВО	В сезона	35	7,4	5,2
		извън сезона	35	4,98	1,29
	ДЯСНО	В сезона	35	7,1	4,8
		извън сезона	35	4,90	1,33

Таблица 18. Средни стойности и стандартни отклонения на усет и разпознаване за ароматичното вещество терпениол по време на сезона и извън сезона

VI.4.2.2. ГЕРАНИОЛ

			брой N	средно	SD
ГЕРАНИОЛ – УСЕТ	ЛЯВО	В сезона	35	6,0	2,7
		извън сезона	35	3,93	,89
	ДЯСНО	В сезона	35	5,9	2,9
		извън сезона	35	3,91	,81
ГЕРАНИОЛ – РАЗПОЗНАВАНЕ	ЛЯВО	В сезона	35	7,3	4,0
		извън сезона	35	4,79	1,03
	ДЯСНО	В сезона	35	7,3	4,0
		извън сезона	35	4,96	1,11

Таблица 19. Средни стойности и стандартни отклонения на усет и разпознаване за ароматичното вещество гераниол по време на сезона и извън сезона

VI.4.2.3. ЦИТРАЛ

			брой N	средно	SD
ЦИТРАЛ – УСЕТ	ЛЯВО	В сезона	35	7,6	6,1
		извън сезона	35	3,89	,94
	ДЯСНО	В сезона	35	7,6	6,5
		извън сезона	35	3,85	,91
ЦИТРАЛ – РАЗПОЗНАВАНЕ	ЛЯВО	В сезона	35	8,7	6,9
		извън сезона	35	4,58	1,04
	ДЯСНО	В сезона	35	8,9	7,6
		извън сезона	35	4,56	1,04

Таблица 20. Средни стойности и стандартни отклонения на усет и разпознаване за ароматичното вещество цитрал по време на сезона и извън сезона

VI.4.2.4. МЕНТОЛ

Следващият одорант, с който изследвахме нашите пациенти беше ментол – вещество, което освен с фила олфактория, се възприема и от сетивните окончания на троичния нерв (чувство на хлад), пръснати в носната лигавица.

			брой N	средно	SD
МЕНТОЛ – УСЕТ	ЛЯВО	В сезона	35	6,6	5,3
		извън сезона	35	2,63	1,31
	ДЯСНО	В сезона	35	6,8	5,7
		извън сезона	35	2,58	1,40
МЕНТОЛ – РАЗПОЗНАВАНЕ	ЛЯВО	В сезона	35	7,7	6,2
		извън сезона	35	3,92	1,42
	ДЯСНО	В сезона	35	8,0	6,5
		извън сезона	35	3,85	1,43

Таблица 21. Средни стойности и стандартни отклонения на усет и разпознаване за ароматичното вещество ментол по време на сезона и извън сезона

VI.4.2.5. ОЦЕТНА КИСЕЛИНА

Оцетната киселина е другият одорант, включен в изследването, който освен с фила олфактория се възприема и от сетивните клонове на н. тригеминус (щипане).

			брой N	средно	SD
ОЦЕТНА КИСЕЛИНА – УСЕТ	ЛЯВО	В сезона	35	1,6	1,8
		извън сезона	35	1,13	,41
	ДЯСНО	В сезона	35	1,7	1,9
		извън сезона	35	1,06	,32
ОЦЕТНА КИСЕЛИНА – РАЗПОЗНАВАНЕ	ЛЯВО	В сезона	35	1,9	2,2
		извън сезона	35	1,49	,78
	ДЯСНО	В сезона	35	1,9	2,2
		извън сезона	35	1,49	,78

Таблица 22. Средни стойности и стандартни отклонения на усет и разпознаване за ароматичното вещество оцетна киселина по време на сезона и извън сезона

VI.4.2.6. СРАВНЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ НА ДЕЦАТА ПО ВРЕМЕ НА СЕЗОНА С НОРМАТА

За да сравним получените резултати с нормата се обърнахме към таблиците за нормални стойности, получени от изследванията на проф. Д. Димов. В тях, както вече казахме, той е изследвал здрави хора, като в зависимост от възрастта е определил нормалните стойности на обонянието за различните ароматични вещества, за възрастови 7 групи: I група - 5 до 10 години; II група – 11 до 20 години; III група – 21 до 30 години; IV група – 31 до 40 години; V група – 41 до 50 години; VI група – 51 до 60 години и VII група – 61 до 70 години.

На табл. 23 са представени нормалните стойности на обонянието, установени от проф. Д. Димов.

одорант	носна половина	установен праг на:	I група (5-10 години)		II група (11-16 години)	
			момчета	момчета	момчета	момчета
терпениол	ляво	усет	4	2	4	2
		разпознаване	5	5	5	5
	дясно	усет	4	2	4	2
		разпознаване	5	5	5	5
гераниол	ляво	усет	3	2	3	2
		разпознаване	5	5	5	5
	дясно	усет	3	2	3	2
		разпознаване	5	5	5	5
цитрал	ляво	усет	4	1	4	1
		разпознаване	5	5	5	5
	дясно	усет	4	1	4	1
		разпознаване	5	5	5	5
ментол	ляво	усет	2	1	2	1
		разпознаване	5	5	5	5
	дясно	усет	1	1	1	1
		разпознаване	5	5	5	5
оцетна к-на	ляво	усет	1	1	1	1
		разпознаване	3	2	3	2
	дясно	усет	1	1	1	1
		разпознаване	3	3	3	3

Таблица 23. Нормални стойности на обонянието

Средните стойности и стандартни отклонения на относителните прагове на разпознаване на тестовите ароматични вещества по време на сезона (без оцетна киселина, която е представена на отделна таблица) в двете възрастови групи са представени на табл. 24.

ОТНОСИТЕЛНИ ПРАГОВЕ НА РАЗПОЗНАВАНЕ		възрастови групи								
		I група (4 – 10)			II група (11 – 16)			общо		
		средна	N	SD	средна	N	SD	средна	N	SD
ТЕРПЕНИОЛ	ЛЯВО	6,71	17	4,69	8,00	18	5,71	7,37	35	5,21
	ДЯСНО	6,65	17	4,72	7,56	18	4,94	7,12	35	4,78
ГЕРАНИОЛ	ЛЯВО	7,50	17	4,05	7,16	18	4,15	7,32	35	4,05
	ДЯСНО	7,50	17	4,05	7,13	18	4,15	7,31	35	4,04
ЦИТРАЛ	ЛЯВО	7,18	17	5,14	10,07	18	8,09	8,67	35	6,88
	ДЯСНО	7,19	17	5,32	10,51	18	9,09	8,90	35	7,58
МЕНТОЛ	ЛЯВО	7,61	17	6,49	7,81	18	6,09	7,71	35	6,20
	ДЯСНО	7,69	17	6,73	8,29	18	6,53	7,10	35	6,54

Таблица 24. Средните стойности и стандартни отклонения на относителните прагове за разпознаване на тестовите ароматични вещества

VI.4.2.7. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ДЕЦАТА СПОРЕД СТЕПЕНТА НА ОБОНЯТЕЛНО НАРУШЕНИЕ ПО ОТДЕЛНИ ОДОРАНТИ ПО ВРЕМЕ НА СЕЗОНА.

Следва класифициране на обонятелните нарушения на децата за отделните вещества, ляво и дясно, по време на и извън сезона. Представени са честотните разпределение на пациентите по групи, като отново започваме с терпениол.

А. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ТЕРПЕНИОЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА

		ЛЯВО				ДЯСНО			
		по време на сезона		извън сезона		по време на сезона		извън сезона	
групи	степен на обоняние	N	%	N	%	N	%	N	%
А	нормосмици	13	65,0	19	95,0	13	65,0	19	95,0
	хипосмия I степен	5	25,0	1	5,0	5	25,0	1	5,0
	хипосмия II степен	1	5,0	-	-	1	5,0	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	1	5,0	-	-	1	5,0	-	-
	общо	20	100,0	20	100,0	20	100,0	20	100,0
R	нормосмици	4	57,1	6	85,7	4	57,1	6	85,7
	хипосмия I степен	2	28,6	-	-	2	28,6	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	1	14,3	1	14,3	1	14,3	1	14,3
	общо	7	100,0	7	100,0	7	100,0	7	100,0
J	нормосмици	5	62,5	8	100,0	5	62,5	8	100,0
	хипосмия I степен	2	25,0	-	-	2	25,0	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	1	12,5	-	-	1	12,5	-	-
	общо	8	100,0	8	100,0	8	100,0	8	100,0

Таблица 25. Класификация на обонятелните нарушения за терпениол, усет, ляво и дясно, по време на и извън сезона

Б. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ГЕРАНИОЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА

Гераниолът (аромат на роза) е твърде познат на децата и повечето от тях без затруднение го идентифицираха в извън алергичния сезон.

Резултатите от изследването са представени на долната таблица.

		ЛЯВО				ДЯСНО			
		по време на сезона		извън сезона		по време на сезона		извън сезона	
групи	степен на обоняние	N	%	N	%	N	%	N	%
А	нормосмици	16	80,0	20	100,0	15	75,0	20	100,0
	хипосмия I степен	3	15,0	-	-	4	20,0	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	1	5,0	-	-	1	5,0	-	-
	общо	20	100,0	20	100,0	20	100,0	20	100,0
R	нормосмици	5	71,4	6	85,7	5	71,4	6	85,7
	хипосмия I степен	1	14,3	-	-	1	14,3	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	1	14,3	1	14,3	1	14,3	1	14,3
	общо	7	100,0	7	100,0	7	100,0	7	100,0
J	нормосмици	5	62,5	8	100,0	5	62,5	8	100,0
	хипосмия I степен	3	37,5	-	-	3	37,5	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	-	-	-	-	-	-	-	-
	общо	8	100,0	8	100,0	8	100,0	8	100,0

Таблица 26. Класификация на обонятелните нарушения за гераниол, усет, ляво и дясно, по време на и извън сезона

В. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ЦИТРАЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА

Колкото и да е странно имаше деца, които се затрудняваха в назоваването на цитрала – миризма на лимон. Въпреки всичко, стойностите на относителните прагове на усет и идентификация за одорантите, чието възприемане е предимно от фила олфактория са почти идентични за всички деца от нашата извадка, без значение полът и възрастта.

		ЛЯВО				ДЯСНО			
		по време на сезона		извън сезона		по време на сезона		извън сезона	
групи	степен на обоняние	N	%	N	%	N	%	N	%
А	нормосмици	14	70,0	20	100,0	14	70,0	20	100,0
	хипосмия I степен	4	20,0	-	-	2	10,0	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	3	15,0	-	-
	хипосмия III степен	2	10,0	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	1	5,0	-	-
	аносмици	-	-	-	-	-	-	-	-
	общо	20	100,0	20	100,0	20	100,0	20	100,0
R	нормосмици	3	42,9	6	85,7	3	42,9	6	85,7
	хипосмия I степен	2	28,6	-	-	2	28,6	-	-
	хипосмия II степен	1	14,3	-	-	1	14,3	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	1	14,3	1	14,3	1	14,3	1	14,3
	общо	7	100,0	7	100,0	7	100,0	7	100,0
J	нормосмици	6	75,0	8	100,0	6	75,0	8	100,0
	хипосмия I степен	1	12,5	-	-	1	12,5	-	-
	хипосмия II степен	1	12,5	-	-	1	12,5	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	-	-	-	-	-	-	-	-
	общо	8	100,0	8	100,0	8	100,0	8	100,0

Таблица 27. Класификация на обонятелните нарушения за цитрал, усет, ляво и дясно, по време на и извън сезона

Г. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА МЕНТОЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА

Децата без колебание разпознаваха ментовият аромат. Резултатите от изследването са представени на долната таблица.

		ЛЯВО				ДЯСНО			
		по време на сезона		извън сезона		по време на сезона		извън сезона	
групи	степен на обоняние	N	%	N	%	N	%	N	%
А	нормосмици	13	65,0	20	100,0	11	55,0	20	100,0
	хипосмия I степен	3	15,0	-	-	5	25,0	-	-
	хипосмия II степен	2	10,0	-	-	3	15,0	-	-
	хипосмия III степен	1	5,0	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	1	5,0	-	-	1	5,0	-	-
	общо	20	100,0	20	100,0	20	100,0	20	100,0
R	нормосмици	3	42,9	6	85,7	3	42,9	6	85,7
	хипосмия I степен	3	42,9	-	-	2	28,6	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	1	14,3	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	1	14,3	1	14,3	1	14,3	1	14,3
	общо	7	100,0	7	100,0	7	100,0	7	100,0

	общо	7	100,0	7	100,0	7	100,0	7	100,0
J	нормосмици	6	75,0	8	100,0	6	75,0	8	100,0
	хипосмия I степен	1	12,5	-	-	1	12,5	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия III степен	1	12,5	-	-	1	12,5	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	-	-	-	-	-	-	-	-
	общо	8	100,0	8	100,0	8	100,0	8	100,0

Таблица 28. Класификация на обонятелните нарушения за ментол, усет, ляво и дясно, по време на и извън сезона

Д. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ОЦЕТНА КИСЕЛИНА, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА

		ЛЯВО				ДЯСНО			
		по време на сезона		извън сезона		по време на сезона		извън сезона	
групи	степен на обоняние	N	%	N	%	N	%	N	%
A	нормосмици	15	75,0	20	100,0	15	75,0	20	100,0
	хипосмия I степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	5	25,0	-	-	5	25,0	-	-
	общо	20	100,0	20	100,0	20	100,0	20	100,0
R	нормосмици	5	71,4	6	85,7	4	57,1	6	85,7
	хипосмия I степен	-	-	-	-	1	14,3	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	2	28,6	1	14,3	2	28,6	1	14,3
	общо	7	100,0	7	100,0	7	100,0	7	100,0
J	нормосмици	8	100,0	8	100,0	8	100,0	8	100,0
	хипосмия I степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	-	-	-	-	-	-	-	-
	общо	8	100,0	8	100,0	8	100,0	8	100,0

Таблица 29. Класификация на обонятелните нарушения за оцетна киселина, усет, ляво и дясно, по време на и извън сезона

Е. ОБОНЯТЕЛЕН СКОР НА ДЕЦАТА, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА

Когато разглеждаме обонятелните способности на децата по отделни одоранти, трудно можем да изградим цялостната картина за тяхното обоняние, а още по-трудно бихме могли бързо и лесно да ги класифицираме. Ето защо правим опит за въвеждане на обонятелен скор

(вж. главата „Метод”), чрез който да се получи „аеропланна” снимка на тяхното състояние, за целия изследван обонятелен спектър (табл. 30).

по време на сезона				извън сезона			
група	скор	честота	%	%	честота	скор	група
А	0	8	40,0	95,0	19	0	А
	2	1	5,0	5,0	1	2	
	4	1	5,0			4	
	7	1	5,0			7	
	8	1	5,0			8	
	9	1	5,0			9	
	10	1	5,0			10	
	11	1	5,0			11	
	13	1	5,0			13	
	14	1	5,0			14	
	20	1	5,0			20	
	22	1	5,0			22	
24	1	5,0			24		
общо		20	100,0	100,0	20	общо	
R	0	3	42,9	85,7	6	0	R
	4	1	14,3			4	
	12	1	14,3			12	
	16	1	14,3			16	
	>24	1	14,3	14,3	1	>24	
общо		7	100,0	100,0	7	общо	
J	0	5	62,5	100,0	8	0	J
	8	1	12,5			8	
	12	1	12,5			12	
	14	1	12,5			14	
общо		8	100,0	100,0	8	общо	

Таблица 30. Обонятелен скор на децата

Обонятелния скор ни позволява вече цялостно да класифицираме обонятелните способности на децата (табл.31).

		по време на сезона		извън сезона	
групи	степен на обоняние	N	%	N	%
А	нормосмици	10	50	20	100,0
	хипосмия I степен	3	15	-	-
	хипосмия II степен	4	20	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	1	5	-	-
	аносмици	2	10	-	-
	общо	20	100,0	20	100,0
R	нормосмици	4	12,5	6	85,7
	хипосмия I степен	-	12,5	-	-
	хипосмия II степен	1	12,5	-	-
	хипосмия III степен	1	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-
	аносмици	1	62,5	1	14,3
	общо	7	100,0	7	100,0

J	нормосмици	5	40	8	100
	хипосмия I степен	1	26,66	-	-
	хипосмия II степен	2	6,66	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-
	аносмици	-	26,66	-	-
	общо	8	100,0	8	100,0

Таблица 31. Сборна оценка на обонянieto при децата.

Следва представяне на резултатите от обонятелното изследване на възрастните пациенти.

VI.4.3. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПАЦИЕНТИ ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН ПО АРОМАТИЧНИ ВЕЩЕСТВА

Групата на възрастните пациенти беше изследвани двукратно (по подобие на децата) по време на и извън алергичния сезон.

VI.4.3.1. ОБОНЯТЕЛНА ФУНКЦИЯ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН ЗА ТЕРПЕНИОЛ

групи		ТЕРПЕНИОЛ – ЛЯВО				ТЕРПЕНИОЛ – ДЯСНО			
		УСЕТ		УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ			
		в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
O	средна стойност	11,89	10,46	13,67	12,29	12,22	10,88	14,11	12,76
	N	27	27	27	27	27	27	27	27
	SD	13,95	13,88	15,64	15,54	14,55	14,44	16,57	16,50
P	средна стойност	13,25	14,50	15,63	17,00	13,75	14,18	16,81	17,34
	N	8	8	8	8	8	8	8	8
	SD	14,25	14,05	16,13	15,71	13,07	13,37	15,74	16,07
S	средна стойност	8,80	6,40	10,33	7,90	8,63	6,27	10,00	7,51
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
	SD	10,28	10,08	12,02	11,95	9,73	9,61	10,86	10,69
общо	средна стойност	11,18	9,89	12,98	11,73	11,39	10,03	13,31	11,91
	N	50	50	50	50	50	50	50	50
	SD	12,85	12,92	14,55	14,61	12,94	13,05	14,85	15,00

Таблица 32. Средни стойности и стандартни отклонения на праговете за терпениол в ляво и дясно, по време на и извън сезона.

Получените резултати от всички одоранти бяха сравнени, както по между им (във и извън алергичния сезон), така и с нормите, определени от проф.Димов. След подлагането им на допълнителни статистически тестове (Kruskal-Wallis Test), изводите направени за нашата извадка могат да бъдат обобщени за цялата популация.

VI.4.3.2. ОБОНЯТЕЛНА ФУНКЦИЯ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН ЗА ГЕРАНИОЛ

групи		ГЕРАНИОЛ – ЛЯВО				ГЕРАНИОЛ – ДЯСНО			
		УСЕТ		УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ			
		в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
О	средна стойност	13,41	10,35	16,04	12,52	13,67	10,50	16,22	12,72
	N	27	27	27	27	27	27	27	27
	SD	14,77	13,37	17,39	15,56	15,03	13,33	17,73	15,98
Р	средна стойност	15,63	16,13	17,88	19,00	14,75	15,25	17,81	18,50
	N	8	8	8	8	8	8	8	8
	SD	18,23	15,49	20,49	17,63	15,83	14,22	19,09	17,30
S	средна стойност	3,49	3,12	7,45	7,05	3,55	3,13	7,45	6,79
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
	SD	2,22	1,89	10,71	10,73	2,39	1,93	10,71	10,78
общо	средна стойност	10,79	9,11	13,76	11,92	10,81	9,05	13,85	11,87
	N	50	50	50	50	50	50	50	50
	SD	13,73	12,25	16,46	14,88	13,43	11,93	16,43	15,07

Таблица 33. Средни стойности и стандартни отклонения на праговете за гераниол в ляво и дясно, по време на и извън сезона

VI.4.3.3. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН ЗА ЦИТРАЛ

групи		ЦИТРАЛ – ЛЯВО				ЦИТРАЛ – ДЯСНО			
		УСЕТ		УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ			
		в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
О	средна стойност	10,41	6,41	12,37	8,04	10,95	6,86	12,39	8,15
	N	27	27	27	27	27	27	27	27
	SD	13,97	9,54	16,12	11,84	14,74	10,11	16,24	11,99
Р	средна стойност	10,75	13,00	12,50	15,7500	11,81	13,88	13,50	16,09
	N	8	8	8	8	8	8	8	8
	SD	15,45	10,89	17,53	12,54	15,10	11,96	17,91	12,81
S	средна стойност	4,900	3,31	5,95	3,9200	4,71	3,32	5,62	4,05
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
	SD	3,85	1,78	4,40	2,17	3,30	1,82	3,81	2,23
общо	средна стойност	8,81	6,53	10,47	8,04	9,21	6,92	10,54	8,19
	N	50	50	50	50	50	50	50	50
	SD	12,19	8,73	14,01	10,63	12,81	9,35	14,16	10,79

Таблица 34. Средни стойности и стандартни отклонения на праговете за цитрал в ляво, и дясно по време на и извън сезона.

VI.4.3.4. РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДВАНЕТО НА ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН ЗА МЕНТОЛ

групи		МЕНТОЛ – ЛЯВО				МЕНТОЛ – ДЯСНО			
		УСЕТ		УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ			
		в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
О	средна стойност	7,87	6,93	8,93	8,04	8,34	7,45	9,24	8,50
	N	27	27	27	27	27	27	27	27
	SD	9,73	9,28	9,84	9,46	9,55	9,28	10,08	9,82
Р	средна стойност	13,73	10,85	15,75	11,88	14,15	10,98	16,75	12,49
	N	8	8	8	8	8	8	8	8
	SD	14,80	9,44	17,34	10,02	13,99	9,58	17,20	10,81
S	средна стойност	3,82	3,32	6,81	6,24	3,75	3,45	4,50	4,01
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
	SD	3,47	1,80	8,61	8,18	3,25	1,86	3,83	2,19
общо	средна стойност	7,59	6,47	9,38	8,11	7,89	6,82	9,02	7,79
	N	50	50	50	50	50	50	50	50
	SD	9,77	8,10	11,15	9,18	9,55	8,14	10,79	8,81

Таблица 35. Средни стойности и стандартни отклонения на праговете за ментол в ляво, по време на и извън сезона.

VI.4.3.5. ОБОНЯТЕЛНАТА ФУНКЦИЯ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН ЗА ОЦЕТНА КИСЕЛИНА

групи		ОЦЕТНА КИСЕЛИНА – ЛЯВО				ОЦЕТНА КИСЕЛИНА – ДЯСНО			
		УСЕТ		УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ			
		в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
О	средна стойност	3,30	2,48	3,97	3,10	2,67	3,47	3,27	4,10
	N	27	27	27	27	27	27	27	27
	SD	4,75	4,10	5,79	5,13	4,31	4,90	5,20	5,84
Р	средна стойност	5,34	4,45	5,75	5,50	4,10	5,60	5,13	5,94
	N	8	8	8	8	8	8	8	8
	SD	6,65	3,44	6,67	3,89	3,52	6,50	4,22	6,71
S	средна стойност	4,63	4,50	4,85	4,87	4,20	4,42	4,50	4,60
	N	15	15	15	15	15	15	15	15
	SD	12,64	12,62	12,62	12,55	12,68	12,68	12,61	12,66
общо	средна стойност	4,02	3,40	4,52	4,02	3,36	4,10	3,93	4,54
	N	50	50	50	50	50	50	50	50
	SD	8,04	7,56	8,37	7,88	7,62	8,08	7,93	8,41

Таблица 36. Средни стойности и стандартни отклонения на праговете за оцетна киселина в ляво, по време на и извън сезона.

VI.4.3.6. СРАВНЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПАЦИЕНТИ С НОРМАТА

На следващата таблица са представени средните стойности и стандартните отклонения на разликите между измерените прагове за усет и разпознаване и нормалните стойности.

			N	средна	стандартно отклонение
терпениол	ляво	усет	50	6,16	14,63
		разпознаване	50	7,30	12,83
	дясно	усет	50	6,23	15,01
		разпознаване	50	7,39	13,38
гераниол	ляво	усет	50	6,63	13,15
		разпознаване	50	6,77	16,25
	дясно	усет	50	6,10	16,31
		разпознаване	50	6,45	12,84
цитрал	ляво	усет	50	4,90	14,46
		разпознаване	50	6,08	12,33
	дясно	усет	50	4,91	14,59
		разпознаване	50	6,30	12,88
ментол	ляво	усет	50	2,74	9,41
		разпознаване	50	4,39	8,23
	дясно	усет	50	2,20	8,70
		разпознаване	50	5,19	8,04
оцетна к-на	ляво	усет	50	-,59	8,45
		разпознаване	50	2,68	8,05
	дясно	усет	50	-,54	8,61
		разпознаване	50	2,69	8,09

Таблица 37. Средни стойности и стандартни отклонения на разликите, между измерените прагове за усет и разпознаване, по време на и извън сезона.

VI.4.3.7. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ПАЦИЕНТИТЕ СПОРЕД СТЕПЕНТА НА ОБОНЯТЕЛНО НАРУШЕНИЕ ПО ОТДЕЛНИ ОДОРАНТИ ПО ВРЕМЕ НА СЕЗОНА.

Нека подредим и групата на възрастните пациенти според степен на хипосмия, както направихме и при децата. На следващите таблици са дадени честотните разпределения на обонятелните способности на пациентите по групи, за отделните вещества, ляво и дясно, по време на и извън сезона:

А. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ТЕРПЕНИОЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА

		ЛЯВО				ДЯСНО			
		по време на сезона		извън сезона		по време на сезона		извън сезона	
групи	степен на обоняние	N	%	N	%	N	%	N	%
0	нормосмици	5	18,5	11	40,7	2	7,4	8	29,6
	хипосмия I степен	1	3,7	1	3,7	4	14,8	4	14,8
	хипосмия II степен	5	18,5	1	3,7	6	22,2	2	7,4
	хипосмия III степен	2	7,4	2	7,4	1	3,7	1	3,7
	хипосмия IV степен	4	14,8	4	14,8	14	51,9	-	-
	аносмици	10	37,0	8	29,6	-	-	12	44,4
	общо	27	100,0	27	100,0	27	100,0	27	100,0
P	нормосмици	2	25,0	5	62,5	2	25,0	4	50,0
	хипосмия I степен	1	12,5	-	-	2	25,0	1	12,5
	хипосмия II степен	1	12,5	-	-	1	12,5	1	12,5
	хипосмия III степен	-	-	1	12,5	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	2	25,0	2	25,0	2	25,0	2	25,0
	аносмици	2	25,0	-	-	1	12,5	-	-
	общо	8	100,0	8	100,0	8	100,0	8	100,0
S	нормосмици	9	60,0	12	80,0	6	40,0	11	73,3
	хипосмия I степен	-	-	-	-	3	20,0	1	6,7
	хипосмия II степен	3	20,0	-	-	3	20,0	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	1	6,7	1	6,7
	аносмици	3	20,0	3	20,0	2	13,3	2	13,3
	общо	15	100,0	15	100,0	15	100,0	15	100,0

Таблица 38. Класификация на обонятелните нарушения за терпениол, усет, ляво и дясно, по време на и извън сезона.

**Б. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА
ГЕРАНИОЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА**

		ЛЯВО				ДЯСНО			
		по време на сезона		извън сезона		по време на сезона		извън сезона	
групи	степен на обоняние	N	%	N	%	N	%	N	%
0	нормосмици	6	22,2	9	33,3	5	18,5	8	29,6
	хипосмия I степен	1	3,7	2	7,4	1	3,7	1	3,7
	хипосмия II степен	3	11,1	2	7,4	7	25,9	6	22,2
	хипосмия III степен	5	18,5	3	11,1	1	3,7	1	3,7
	хипосмия IV степен	2	7,4	1	3,7	3	11,1	2	7,4
	аносмици	10	37,0	10	37,0	10	37,0	9	33,3
	общо	27	100,0	27	100,0	27	100,0	27	100,0
P	нормосмици	3	25,0	4	50,0	4	50,0	4	50,0
	хипосмия I степен	-	-	-	-	-	-	2	25,0
	хипосмия II степен	-	-	1	12,5	-	-	-	-
	хипосмия III степен	-	-	1	12,5	2	25,0	1	12,5
	хипосмия IV степен	2	25,0	1	12,5	1	12,5	1	12,5
	аносмици	3	37,5	1	12,5	1	12,5	-	-
	общо	8	100,0	8	100,0	8	100,0	8	100,0
S	нормосмици	12	80,0	12	80,0	11	73,3	12	80,0
	хипосмия I степен	-	-	-	-	1	6,7	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	3	20,0	3	20,0	3	20,0	3	20,0
	общо	15	100,0	15	100,0	15	100,0	15	100,0

Таблица 39. Класификация на обонятелните нарушения за гераниол, усет, ляво и дясно, по време на и извън сезона

**В. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ЦИТРАЛ,
УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА**

		ЛЯВО				ДЯСНО			
		по време на сезона		извън сезона		по време на сезона		извън сезона	
групи	степен на обоняние	N	%	N	%	N	%	N	%
0	нормосмици	6	22,2	11	40,7	6	22,2	11	40,7
	хипосмия I степен	1	3,7	1	3,7	-	-	-	-
	хипосмия II степен	5	18,5	2	7,4	7	25,9	4	14,8
	хипосмия III степен	3	11,1	2	7,4	1	3,7	1	3,7
	хипосмия IV степен	1	3,7	1	3,7	2	7,4	1	3,7
	аносмици	11	40,7	10	37,0	11	40,7	10	37,0
	общо	27	100,0	27	100,0	27	100,0	27	100,0
P	нормосмици	3	37,5	4	50,0	4	50,0	4	50,0
	хипосмия I степен	-	-	1	12,5	-	-	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	-	-	2	25,0
	хипосмия III степен	1	12,5	3	37,5	-	-	1	12,5
	хипосмия IV степен	1	12,5	-	-	1	12,5	1	12,5
	аносмици	3	37,5	-	-	3	37,5	-	-
	общо	8	100,0	8	100,0	8	100,0	8	100,0

S	нормосмици	10	66,7	12	80,0	8	53,3	12	80,0
	хипосмия I степен	1	6,7	-	-	4	26,7	-	-
	хипосмия II степен	1	6,7	-	-	-	-	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	3	20,0	3	20,0	3	20,0	3	20,0
	общо	15	100,0	15	100,0	15	100,0	15	100,0

Таблица 40. Класификация на обонятелните нарушения за цитрал, усет, ляво и дясно, по време на и извън сезона.

Г. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА МЕНТОЛ, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА

		ЛЯВО				ДЯСНО			
		по време на сезона		извън сезона		по време на сезона		извън сезона	
групи	степен на обоняние	N	%	N	%	N	%	N	%
0	нормосмици	7	25,9	10	37,0	6	22,2	10	37,0
	хипосмия I степен	2	7,4	3	11,1	1	3,7	-	-
	хипосмия II степен	6	22,2	3	11,1	7	25,9	5	18,5
	хипосмия III степен	1	3,7	1	3,7	2	7,4	2	7,4
	хипосмия IV степен	1	3,7	1	3,7	1	3,7	1	3,7
	аносмици	10	37,0	9	33,3	10	37,0	9	33,3
	общо	27	100,0	27	100,0	27	100,0	27	100,0
P	нормосмици	1	12,5	5	62,5	2	25,0	5	62,5
	хипосмия I степен	1	12,5	-	-	1	12,5	-	-
	хипосмия II степен	2	25,0	2	25,0	2	25,0	2	25,0
	хипосмия III степен	1	12,5	1	12,5	1	12,5	1	12,5
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	1	12,5	-	-
	аносмици	3	37,5	-	-	1	12,5	-	-
	общо	8	100,0	8	100,0	8	100,0	8	100,0
S	нормосмици	10	66,7	12	80,0	10	66,7	12	80,0
	хипосмия I степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия II степен	1	6,7	-	-	1	6,7	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	4	26,7	3	20,0	4	26,7	3	20,0
	общо	15	100,0	15	100,0	15	100,0	15	100,0

Таблица 41. Класификация на обонятелните нарушения за ментол, усет, ляво и дясно, по време на и извън сезона.

Д. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ НАРУШЕНИЯ ЗА ОЦЕТНА КИСЕЛИНА, УСЕТ, ЛЯВО И ДЯСНО, ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА

РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПАЦИЕНТИ ПО ОБОНЯТЕЛНИ СПОСОБНОСТИ ЗА ОЦЕТНА КИСЕЛИНА , В ЛЯВО И ДЯСНО, ПРЕЗ И ИЗВЪН АЛЕРГИЧНИЯ СЕЗОН									
		ЛЯВО				ДЯСНО			
		по време на сезона		извън сезона		по време на сезона		извън сезона	
групи	степен на обоняние	N	%	N	%	N	%	N	%
0	нормосмици	15	55,6	17	63,0	14	51,9	17	63,0
	хипосмия I степен	-	-	-	-	1	3,7	-	-
	хипосмия II степен	2	7,4	1	3,7	1	3,7	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	1	3,7	1	3,7
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	10	37,0	9	33,3	10	37,0	9	33,3
	общо	27	100,0	27	100,0	27	100,0	27	100,0
P	нормосмици	4	50,0	7	87,5	5	62,5	7	87,5
	хипосмия I степен	1	12,5	1	12,5	1	12,5	1	12,5
	хипосмия II степен	1	12,5	-	-	1	12,5	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	2	25,0	-	-	1	12,5	-	-
	общо	8	100,0	8	100,0	8	100,0	8	100,0
S	нормосмици	10	66,7	12	80,0	10	66,7	12	80,0
	хипосмия I степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия II степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия III степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	хипосмия IV степен	-	-	-	-	-	-	-	-
	аносмици	5	33,3	3	20,0	5	33,3	3	20,0
	общо	15	100,0	15	100,0	15	100,0	15	100,0

Таблица 42. Класификация на обонятелните нарушения за оцетна киселина, усет, ляво и дясно, по време на и извън сезона.

Е. ОБОНЯТЕЛЕН СКОР НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПАЦИЕНТИ ПО ВРЕМЕ НА И ИЗВЪН СЕЗОНА

Когато разглеждаме обонятелните способности на групата на възрастните пациенти по отделни одоранти, трудно можем да изградим цялостната картина за тяхното обоняние, а още по-трудно бихме могли бързо и лесно да ги класифицираме. Ето защо правим опит за въвеждане на обонятелен скор (вж. главата „Метод”), чрез който да се получи цялостен поглед върху целия изследван обонятелен спектър (табл. 43).

по време на сезона				извън сезона			
групи	скор	честота	%	%	честота	скор	групи
0	0	2	7,4	29,6	8	0	0
	1	1	3,7				
	4	1	3,7	3,7	1	2	
	9	1	3,7	3,7	1	7	
	10	1	3,7				
	15	1	3,7	3,7	1	15	
	16	1	3,7	3,7	1	16	
	17	1	3,7	3,7	1	17	
общо		27	100,0	100,0	27	общо	
P	1	1	12,5	50	4	0	P
	2	1	12,5	12,5	1	12	
	6	1	12,5	12,5	1	15	
	>20	5	62,5	25	2	>20	
общо		8	100,0	100,0	8	общо	
S	0	4	26,7	73,3	11	0	S
	1	1	6,7	6,7	1	1	
	4	1	6,7				
	5	2	13,3				
	6	2	13,3				
	10	1	6,7				
	>20	4	6,7	20	3	>20	
общо		15	100,0	100,0	15	общо	

Таблица 43. Обонятелен скор на възрастните пациенти.

Обонятелния скор ни позволява вече цялостно да класифицираме обонятелните способности на възрастните (табл.44).

		по време на сезона		извън сезона	
групи	степен на обоняние	N	%	N	%
0	нормосмици	4	14,81	9	33,33
	хипосмия I степен	1	3,7	1	3,7
	хипосмия II степен	1	3,7	-	-
	хипосмия III степен	3	11,11	3	11,11
	хипосмия IV степен	-		-	-
	аносмици	18	66,66	14	51,85
	общо	27	100,0	27	100,0
P	нормосмици	1	12,5	4	50
	хипосмия I степен	1	12,5	-	-
	хипосмия II степен	1	12,5	1	12,5
	хипосмия III степен	-		1	12,5
	хипосмия IV степен	-		-	-
	аносмици	5	62,5	2	25
	общо	8	100,0	8	100,0
S	нормосмици	6	40	12	80
	хипосмия I степен	4	26,66	-	-
	хипосмия II степен	1	6,66	-	-
	хипосмия III степен	-		-	-
	хипосмия IV степен	-		-	-
	аносмици	4	26,66	3	20
	общо	15	100,0	15	100,0

Таблица 44. Сборна оценка на обонянието при възрастните пациенти, съобразно изчисления обонятелен скор.

VII. ОБСЪЖДАНЕ

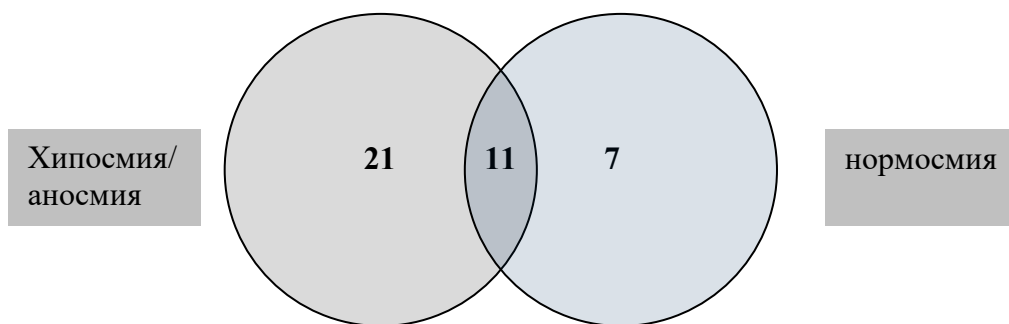
Изследвахме обонятелната функция на 85 пациенти с алергичен ринит (сезонен и целогодишен), на възраст от 4 до 75 години. Разделихме ги на 2 групи: група от 35 пациенти (група на децата), и група от 50 пациенти (група на възрастните). Пациентите от групата на децата бяха с бронхиална астма, алергичен ринит или с двете заболявания едновременно. Пациентите от групата на възрастните бяха или с изолиран целогодишен алергичен ринит или с целогодишен алергичен ринит в комбинация с носна полипоза или хроничен риносинусит.

VII.1. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ АНАМНЕЗАТА И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧНИЯ СТАТУС ПРИ ДЕЦАТА

От таблица 14 и графика 5 ясно се вижда, че извън сезона носна проходимост на децата е значително по-добра. Установихме, че моментното състояние на носната проходимост оказва значим ефект върху обонятелната функция, но данните за обонянето извън сезона показваха все пак, че макар проходимостта на носните ходове да е във връзка със статуса на заболяването, тя не представлява значим фактор за обонятелната функция. От изследваните деца, всъщност само 16 (45,71%) се оплакваха от намалено обоняние. Диагнозите на тези пациенти бяха, както вече споменахме по-горе: (1) бронхиална астма (група А) – 7; (2) сезонен алергичен ринит (група R) – (n = 3); (3) бронхиална астма и сезонен алергичен ринит (група J) – (n = 6)

Данните от обонятелното изследване показаха, обаче, че по време на сезона всъщност 21 души (60%) имаха изявена обонятелна дисфункция. От тях 11 (32,5%) нямаха оплаквания от обонятелна дисфункция при снемането на анамнестичните данни. И обратното, 7 от оплакалите се от намалено обоняние (21%) постигнаха отлични резултати при обонятелното изследване.

Това разминаване между собствената оценка на обонянието и реалните резултати от теста, ясно се демонстрира на диаграмата по Venn на графика 9, която показва, че само при 11 пациенти, всъщност имат покритие между субективната оценка с резултатите от тестването.



Графика 8. Диаграма по Вен, илюстрираща връзката между разпределенията на докладваното обонятелно нарушение и добрите резултати от теста (по брой пациенти).

Както ще видим по-надолу подобно разминаване се наблюдава и в групата на възрастните пациенти. По подобие на аудиометричното изследване и олфактометрията представлява нужно изследване за установяване на истинското състояние на изследвания анализатор (поне доколкото субективната методика позволява).

VII.2. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ АНАМНЕЗАТА И ОТОРИНОЛАРИНГОЛО-ГИЧНИЯ СТАТУС ПРИ ВЪЗРАСТНИТЕ
Освен групата на децата, изследването включи и 50 пациенти от Клиниката по УНГ болести при УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, всичките с позитивни кожни прик тестове и диагноза целогодишен алергичен ринит. Най-много оплаквания от изкривено обонятелно възприятие (паросмия)

дадоха тези с най-минималните промени по носната лигавица – 20 души от група 0 – 74% от групата. При тях имаше и най-много анамнестични данни за прекарани вирусни инфекции – 15 души – 56% от група 0, а също така, както се вижда от таблица 44, това е и групата с най-много аносмици (18 по време на сезона и 14 извън него). Тези данни подсказват че връзката между алергичния ринит и обонятелното нарушение може отчасти да се дължи на по-честите вирусни инфекции на дихателните пътища, предизвикани от патофизиологичните характеристики на алергичния ринит, а не само от наличието на възпаление, какъвто е случая с носната полипоза (пациентите от група P) (Goodspeed (87), Nordin, Murphy (154), Cowart, Young (51), Jafek, Hartman (98), Deal, Kountakis (54)). Това може да обясни също така защо прилагането на назални кортикостероиди за лечение на обонятелна загуба асоциирана с риносинуит е неефективно при значителен брой пациенти, факт, потвърден и от други автори (Mott (149), Vickers, Altaian (217)). Оплакванията от паросмия, които дадоха пациентите от група 0 (включително и 4 души от аносмиците), бяха интерпертирани, като отражение на регенераторни процеси в обонятелните връзки, вещаещи скорошно възстановяване на обонятелната функция. Изкривена обонятелна перцепция също така беше определена, като вторична на инфекции на ГДП. Възможно е обонятелните разстройства да са резултат от нарушена обонятелна функция и/или от регенераторни процеси в обонятелните рецептори. Ето защо не открихме особена връзка между обективния статус и обонятелната функция. Дори обективни изследвания, като акустичната ринометрия, проведена от други автори не откриват връзка между обструкцията и обонянето (Вичева (3), Cowart (50), Meltzer, Jalowayski (137), Meltzer, Hamilos (138)).

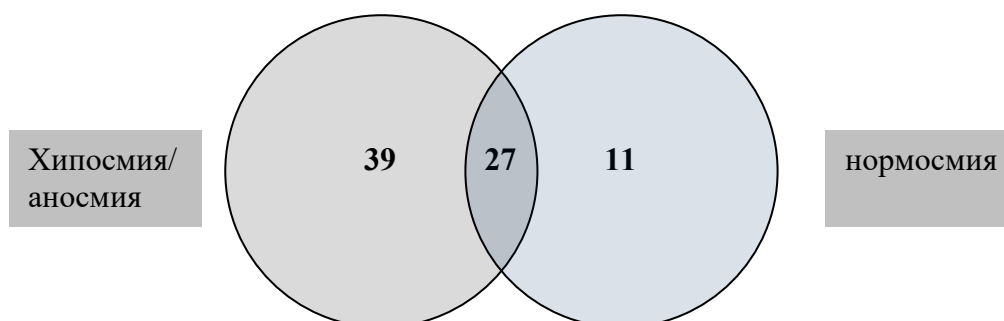
Назалната обструкция, оценена от обективния преглед на носа (предна риноскопия) е свързана, макар и слабо с наличие на хроничен риносинуит. По време на сезона 41 пациенти (82 %) бяха с двустранна

обструкция на носните ходове, докато извън сезона с двустранна обструкция бяха 33 (66%) (вж. табл.15 и графика 6). Това обаче не промени съществено постигнатите обонятелни скорове на възрастните извън сезона. От представените данни ясно се вижда, че извън сезона, носна проходимост на възрастните е значително по-добра, но не толкова добра, колкото при децата (вж. таблица 14 и графика 5). 86% от пациентите или се оплакваша от нарушено обоняние, или имаха олфактометрични данни за хипосмия, или и двете. Връзката между анамнестичните данни и резултатите от олфактометрията, обаче е лоша. От изследваните възрастни, 31 (62 %) се оплакваша от намалено обоняние. Диагнозите на тези болни бяха, както вече казахме: (1) целогодишен алергичен ринит – 24 (88,8% от група 0); (2) пациенти с носна полипоза – 7 (87,5% от група P); (3) пациенти с хроничен риносинусит – 5 (33,3% група S).

Данните от обонятелното изследване показаха, обаче че всъщност 39 души (78 %) имаха изявена обонятелна дисфункция. От тях 12 (24%) нямаха оплаквания от обонятелна дисфункция при снемането на анамнестичните данни. И обратното, четирима (трима от група 0 и един от група S) от оплаквалите се от намалено обоняние (8 %) постигнаха отлични резултати при обонятелното изследване (тези пациенти бяха предимно от група 0).

Това разминаване между собствената оценка на обонянието и реалните резултати от теста, ясно се демонстрира на диаграмата по Venn на графика 9, която показва, че само при 27 пациенти, всъщност имат покритие между субективната оценка с резултатите от тестването. Тези данни и данните от изследването на децата ни показват, че има защо болшинството от болните с ринологична симптоматика да бъдат подлагани на обонятелно изследване – или за потвърждение на налично обонятелно разстройство, или за оценка на нормална функция, или за да се открие неосъзнат обонятелен дефицит (Leopold (125)). Лошата корелация между

оплакванията на пациента и резултатите от обонятелното изследване се подкрепят и от други публикации свързани с изследвания, проведени сред специфични групи от пациенти със синуназална патология (Meltzer (138), Messerklinger (139), Moloney (140)).



Графика 9. Диаграма по Вен, илюстрираща връзката между разпределенията на докладваното обонятелно нарушение и добрите резултати от теста (по брой пациенти).

Подобни проучвания, както вече споменахме по-горе, не са били провеждани за по-широк спектър от заболявания.

VII.3. ОБСЪЖДАНЕ НА ОБОНЯНИЕТО НА ДЕЦАТА

От таблица 16 се вижда, че средните стойности на относителните обонятелни прагове извън сезона не се различават толкова много от нормалните, както стойностите на относителните обонятелни прагове по време на сезона (вж. по-долу), т.е. обонянието на децата общо взето е нормално извън сезона.

		t	степен на свобода	значимо ст р	средна разлика	95% доверителен интервал на разликата	
						долна граница	горна граница
терпениол	ляво	-,079	34	,938	-,0171	-,4599	,4256
	дясно	-,457	34	,650	-,1029	-,5601	,3544
гераниол	ляво	-1,182	34	,245	-,2057	-,5595	,1480
	дясно	-,214	34	,832	-,0400	-,4196	,3396
цитрал	ляво	-2,379	34	,023	-,4200	-,7788	-,0612
	дясно	-2,511	34	,017	-,4429	-,8013	-,0844
ментол	ляво	-4,498	34	,000	-1,0829	-1,5721	-,5936
	дясно	-4,742	34	,000	-1,1457	-1,6367	-,6547

Таблица 45. One-Sample t Test

Използвахме one sample t test за разберем дали такъв извод може да се направи за цялата популация (табл. 45). Р – стойностите, са по-големи от 0,05. Следователно за двете вещества терпениол и гераниол средните стойности не се отличават статистически значимо от нормалната стойност – 5. Извън сезона обонянieto на децата се доближава до нормата. Нещо повече – за две от ароматичните вещества – цитрал и ментол, прагът на разпознаване е статистически значимо по-малък от установените норми. Това е основание за актуализация на референтните стойности, установени от проф. Димов преди 35 години. Данните за средните стойности на праговете на разпознаване за оцетната киселина бяха анализирани по същия начин (one sample t test), но отделно от другите ароматични вещества, тъй като нормалната стойност е 3 сс, а не 5 сс както при другите ароматични вещества. На таблица 17 (глава “Резултати”) са представени средните стойности и стандартните отклонения на относителните прагове за разпознаване за оцетна киселина, като отново използваме one sample t test за да разберем дали такъв извод може да се направи за цялата популация (табл. 46):

			Test Value = 3					
			t	степени на свобода	значимо ст Р	средна разлика	95% доверителен интервал на разликата	
							долна граница	горна граница
ОЦЕТНА КИСЕЛИНА - разпознаван е	в сезон а	ляво	-1,663	18	,114	-,974	-2,204	,256
		дясн о	-1,663	18	,114	-,974	-2,204	,256
	извън сезон а	ляво	-8,952	18	,000	-1,6842	-2,0795	-1,2889
		дясн о	-8,952	18	,000	-1,6842	-2,0795	-1,2889

Таблица 46. One-Sample t Test

На базата на този анализ достигнахме до същите изводи, както и за другите ароматични вещества – праговете са близки до нормалните извън сезона, а освен това важат за цялата популация от подобни деца.

След като вече видяхме резултатите от изследването на децата извън алергичния сезон, сега ще разгледаме и анализираме относителните им прагове по време на сезона. Този анализ има няколко аспекта:

- сравнение на получените резултати по време на сезона, с тези получени извън него;
- сравнение на получените резултати по време на сезона с нормите, дадени от проф. Димов.
- Класифициране на обонятелните способности на децата по отделни вещества и прилагане на обонятелния скор за цялостна оценка на децата.
- Освен това ще видим, има ли различия по пол и групи, а от там и по възраст по отношение на обонятелните способности.

а. **Терпениол.** На таблица 18 бяха представени средните стойности и стандартни отклонения за усет и разпознаване за ароматичното вещество **терпениол** по време на сезона и извън сезона. Сравнението между средните стойности на получените прагове на разпознаване сред групата на децата, преди и след сезона, показаха статистически значимо различие. За да видим това наистина ли е така използвахме непараметричния тест на Уилкоксън (Wilcoxon Signed Ranks Test) за зависими извадки (табл. 47).

терпениол	извън сезона		по време на сезона	
	ЛЯВО		ДЯСНО	
	усет	разпознаване	усет	разпознаване
Z	-3,210(a)	-2,599(a)	-2,988(a)	-2,540(a)
Exact Sig.(2-tailed)	,001	,007	,002	,009

Таблица 47. Сравняване на праговете на усет и разпознаване за веществото терпениол по време на и извън алергичния сезон (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Стойностите на P са съответно равни на 0,001; 0,007; 0,002 и 0,009. Те всички са по-малки от избраното от нас ниво на значимост 0,05. Това означава, че за веществото терпениол за усет и за разпознаване средните стойности (ляво и дясно) са статистически значимо различни. Всички

средни стойности “извън сезона” са по-малки след сезона, т.е. обонянието на децата за това вещество, по време на сезона е статистически значимо по-лошо. Достигахме до същите изводи и от анализа на останалите 4 вещества.

б. **Гераниол**. На таблица 19 бяха представени средните стойности и стандартни отклонения за усет и разпознаване за ароматичното вещество **гераниол** по време на сезона и извън сезона. Сравнението между средните стойности на получените прагове на разпознаване сред групата на децата, преди и след сезона, показаха статистически значимо различие. За да видим това наистина ли е така използвахме непараметричния тест на Уилкоксън (Wilcoxon Signed Ranks Test) за зависими извадки (таблица 48).

гераниол	извън сезона		по време на сезона	
	ЛЯВО		ДЯСНО	
	усет	разпознаване	усет	разпознаване
Z	-3,796(a)	-3,395(a)	-3,585(a)	-3,266(a)
Exact Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000

Таблица 48. Сравняване на праговете на усет и разпознаване за веществото гераниол по време на и извън алергичния сезон (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Всички стойности на *P* са по-малки от 0,0001. Следователно средните стойности (ляво и дясно) за веществото гераниол за усет и за разпознаване са статистически значимо различни. Всички средни стойности “извън сезона” са по-малки след сезона, т.е. обонянието на децата за това вещество, по време на сезона е статистически значимо по-лошо.

с. **Цитрал**. На таблица 20 бяха представени средните стойности и стандартни отклонения за усет и разпознаване за ароматичното вещество **цитрал** по време на сезона и извън сезона. Отново се установяват различия, но за да видим дали са статистически значими отново използвахме непараметричния тест на Уилкоксън (табл. 49).

Всички стойности на Р са по-малки от 0,0001. Ето защо средните стойности (ляво и дясно) на праговете за усет и за разпознаване към веществото цитрал са статистически значимо различни.

цитрал	извън сезона		по време на сезона	
	ЛЯВО		ДЯСНО	
	усет	разпознаване	усет	разпознаване
Z	-3,628(a)	-3,488(a)	-3,627(a)	-3,487(a)
Exact Sig.(2-tailed)	,000	,000	,000	,000

Таблица 49. Сравняване на праговете на усет и разпознаване за веществото цитрал по време на и извън алергичния сезон.

Всички средни стойности “извън сезона” са по-малки след сезона, т.е. отново обонянието на децата за това вещество, по време на сезона е статистически значимо по-лошо.

d. **Ментол.** На таблица 21 бяха представени средните стойности и стандартни отклонения за усет и разпознаване за ароматичното вещество **ментол** по време на сезона и извън сезона. От таблица 21 се вижда, че има различия на стойностите на праговете в трите групи. Дали те са статистически значими може да се установява с тестът на Уилкоксън (таблица 50):

ментол	извън сезона		по време на сезона	
	ЛЯВО		ДЯСНО	
	усет	разпознаване	усет	разпознаване
Z	-3,707(a)	-3,344(a)	-3,666(a)	-3,420(a)
Exact Sig.(2-tailed)	,000	,000	,000	,000

Таблица 50. Сравняване на праговете на усет и разпознаване за веществото ментол по време на и извън алергичния сезон (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Всички стойности на Р са по-малки от 0,0001. Това означава, че за веществото ментол за усет и за разпознаване средните стойности (ляво и дясно) са статистически значимо различни. Всички средни стойности “извън сезона” са по-малки след сезона, т.е. и за ментола обонянието на децата, извън сезона е статистически значимо по-лошо.

е. **Оцетна киселина.** На таблица 22 бяха представени средните стойности и стандартни отклонения за усет и разпознаване за ароматичното вещество **оцетна киселина** по време на сезона и извън сезона. Използваме теста на Уилкоксън да проверим значима ли е разликата между средните прагове в трите групи (табл. 51).

оцетна киселина	извън сезона		по време на сезона	
	ЛЯВО		ДЯСНО	
	усет	разпознаване	усет	разпознаване
Z	-1,464(a)	-1,031(a)	-1,515(a)	-1,031(a)
Exact Sig. (2-tailed)	,154	,325	,139	,325

Таблица 51. Сравняване на праговете на усет и разпознаване за веществото оцетна киселина по време на и извън алергичния сезон.

Нашите данни за оцетната киселина, обаче показаха, че липсват различия в обонятелните прагове за усет и разпознаване между децата по време на и след сезона. Стойностите на *P* са съответно равни на 0,154; 0,325; 0,139 и 0,325. Те всички са по-големи от избраното от нас ниво на значимост 0,05. Това означава, че средните стойности на относителните прагове (ляво и дясно, съотв. усет и разпознаване) за оцетна киселина не са статистически значимо различни. Всички средни стойности ”извън сезона” са по-малки от тези по време на сезона, но разликата не е статистически значима), т.е. обонятелните прагове на децата за оцетна киселина по време на сезона и след сезона практически не се различават.

От направените тестове на получените резултати се установява също така, по време на сезона липсват статистически значими различия между обонянето на децата вътре в трите групи А, R, и J. Вън от сезона показателите на децата също нямат статистически значима разлика, с едно изключение – децата от група А (тези с бронхиална астма) имат по-добро обоняние за цитрал. Ето как стигнахме до този извод. Използвахме тестът на Крускал-Уолис, за да проверим дали средните стойности на ароматичните вещества в трите групи по време на сезона се различават. По

отношение на терпениол (ляво и дясно разпознаване) средните стойности в трите групи не са статистически значимо различни (стойностите на P са съответно равни на 0,743 и 0,736) и те са по-големи от избраното от нас ниво на значимост 0,05; Установихме същото и за другите вещества - гераниол ($P= 0,319$ и $0,311$), цитрал ($P= 0,429$ и $0,465$), ментол ($P= 0,611$ и $0,411$) и оцетна к-на ($P=0,639$ и $0,639$). От тук можем да направим извод, че по време на сезона няма различие по групи между децата.

Отново използваме тестът на Крускал-Уолис, за да проверим дали има различия между средните стойности на относителните прагове за ароматичните вещества в трите групи извън сезона. По отношение на терпениол – вън от сезона (ляво и дясно разпознаване) средните стойности в трите групи по време на сезона не са статистически значимо различни (стойностите на P са съответно равни на 0,43 и 0,23 и те са по-големи от избраното от нас ниво на значимост 0,05); същото открихме и за гераниол, ментол и оцетна киселина: гераниол – $P=$ на 0,619 и 0,874, цитрал – $P=$ съответно на 0,019 и 0,027, ментол – $P = 0,694$ и $0,535$ и оцетна к-на – вън от сезона (ляво и дясно разпознаване) средните стойности в трите групи по време на сезона не са статистически значимо различни (стойностите на P са съответно равни на 0,382 и 0,382 и те са по-големи от избраното от нас ниво на значимост 0,05; Единственото статистически значимо различие различие се откри при сравняване на средните стойности на относителните прагове за цитрал извън сезона в групи А и R (съответните стойности на P са 0,004 и 0,008; те са по-малки от 0,05). При сравняване на средните стойности на цитрала след сезона в групи 1 и 3 не се установява статистически значимо различие (съответните стойности на P са 0,5 и 0,5; те са точно равни на приетото ниво на значимост 0,05.

Следователно вън от сезона няма различие по групи за 4 от ароматичните вещества и за нас това е основание да считаме, че няма различия в обонятелните способности между децата по възраст и пол. Единственото

статистическо значимо различие се наблюдава между средните стойности на цитрала в групи А и R.

VII.3.1 СРАВНЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ НА ДЕЦАТА ПО ВРЕМЕ НА СЕЗОНА С НОРМАТА

За да сравним получените резултати с нормата се обърнахме към таблиците за нормални стойности (таблица 23), получени от изследванията на проф. Д. Димов. В тях, както вече казахме, той е изследвал здрави хора, като в зависимост от възрастта е определил нормалните стойности на обонянето за различните ароматични вещества, за възрастови 7 групи: I група - 5 до 10 години; II група – 11 до 20 години; III група – 21 до 30 години; IV група – 31 до 40 години; V група – 41 до 50 години; VI група – 51 до 60 години и VII група – 61 до 70 години. От таблица 23 и имайки предвид средните стойности по време на сезона (таблица 24), се вижда влошаване на децата. Определените относителни прагове са по-високи от нормалните стойности, представени в таблиците за нормалните стойности на проф. Димов (6).

One-Sample Test							
ОТНОСИТЕЛНИ ПРАГОВЕ НА РАЗПОЗНАВАНЕ		Test Value = 5					
		t	df	значимост P	средна разлика	95% доверителен интервал на разликата	
						долна граница	долна граница
ТЕРПЕНИОЛ	ляво	2,695	34	,011	2,371	,583	4,159
	дясно	2,622	34	,013	2,120	,477	3,763
ГЕРАНИОЛ	ляво	3,397	34	,002	2,323	,933	3,713
	дясно	3,378	34	,002	2,309	,920	3,697
ЦИТРАЛ	ляво	3,153	34	,003	3,666	1,303	6,029
	дясно	3,041	34	,005	3,897	1,293	6,502
МЕНТОЛ	ляво	3,153	34	,003	3,666	1,303	6,029
	дясно	3,041	34	,005	3,897	1,293	6,502

Таблица 52. Резултати от прилагането на One-Sample t Test

Възниква въпроса за това дали наблюдаваните отклонения от средните стойности са толкова значителни, че да се направи аналогичен извод за влошаване и в цялата популация от сходни деца. За да се установи това беше използван One-Sample t Test (табл. 52). Съответните Р – са по-малки от 0.05. Това означава, че средните стойности на определените относителни прагове за разглежданите вещества са статистически значимо по-големи от нормалните в популацията по време на сезона. Следователно може да се направи общ извод, че обонянieto на алергичните деца по време на сезона се влошава значимо в цялата популация, от която беше направена нашата извадка (35 деца).

VII.3.2. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОБОНЯТЕЛНИТЕ СПОСОБНОСТИ НА ДЕЦАТА И ПРИЛОЖЕНИЕ НА ОБОНЯТЕЛНИЯ СКОР

Класифицирането на обонятелните способности на децата за терпениол беше представено на таблица 25. Обонянieto на децата се подобрява значително с излизането им от алергичния сезон. Въпреки това дори и в сезона, като цяло липсват тежки промени в обонянieto. На таблица 26 са представени резултатите от гераниола. Само 2 деца (по едно от групите А и R) не разпознаха ароматът на розата. Забележителен е процентът на успеваемост на децата дори и през сезона. Гераниолът се възприема от фила олфактория, без участието на тригеминус, но точните отговори на децата за това вещество и колебанията им при другите аромати, биха могли да се дължат и на липса на житейски опит. Разбира се при трайно увреждане на обонянieto се наблюдаваше пълна аносмия, както по време на, така и извън алергичния сезон (1 дете от група R).

Таблица 27 класифицира обонянieto на децата по отношение на цитрала. През сезона, децата рядко достигат до хипосмия III степен – максимум едно, две и то от групата на децата, страдащи от бронхиална астма (група А). Драматичното подобрене на повечето от децата извън

алергичния сезон, говори за обратимост на обонятелните нарушения – нещо което при възрастните, чието назално страдание е по-отдавна, както ще видим по-долу, се случва по-трудно и в по-малка степен.

Степените на обонятелните нарушения за ментол са показани на таблица 28. Забележителни са почти стоте процента нормосмици извън сезона за групите на децата с бронхиална астма група А и групата на децата и с бронхиална астма и с алергичен ринит – група J. Имаме само едно дете с трайна аносмия от групата на децата със сезонен алергичен ринит (група R), причинена от вирусна инфекция. Очевидно и тук водещи са периферните нарушения на обонянието. Счита се, че някои от обонятелните нарушения са вторични на инфекции на ГДП (Van Cauwenberge, Van Hoeske, Bachert (211)). Доколкото съществуват доказателства, че вирусните инфекции увреждат обонятелния епител при тези пациенти (Van Zele, Claeys (216), Jafek, Hartman (98), Johansson, Bramerson (101)), можем да заключим че повишената склонност на алергичните деца към инфекции на ГДП, поставя тяхното обоняние под повишен риск.

На таблица 29 виждаме разпределението по отношение на оцетната киселина. Както вече споменахме, за това ароматно вещество почти липсват статистически значими разлики в обонянието по време на и извън сезона. Впечатляваща все пак е липсата на междинни състояния – децата са или нормосмични (до 75 и 71% за групите А и R и 100% за група J) или аносмични (както вече споменахме 1 дете от група R). Вероятно участието на сетивните влакна на троичния нерв спомагат за точните отговори при изследването, но истина е и че децата са с нормално обоняние извън сезона.

Вече се убедихме колко трудно и объркващо е когато разглеждаме обонятелните способности на децата по отделни одоранти. Изисква се особена концентрация за да можем да изградим цялостната картина за

тяхното обоняние, а още по-затормозяващо е да ги класифицираме. Ето защо правим опит за въвеждане на обонятелен скор (вж. главата „Метод”), чрез който да се получи цялостна картина на тяхното състояние, за целия изследван обонятелен спектър (таблица 30). В крайна сметка от таблица 31 най-сетне можем да кажем, че по време на сезона, 19 деца бяха нормосмични (54%), (10 от групата на децата с астма, 4 от тези със сезонния ринит и 5 от децата от група J. По време на сезона 4 деца бяха определени с хипосмия I степен (3 от група A и 1 от група J). Хипосмия II степен беше открита при 7 деца (4 от група A, 1 от група R и 2 от група J). Не установихме хипосмия III степен при нито едно дете по време на сезона, с изключение на две деца от група A и то само по отношение на цитрал и ментол. От група A е и единственото дете с установена хипосмия IV степен по време на сезона. Аносмично и при двете изследвания (по време на и извън сезона) остана 1 дете от група R. Извън сезона нормосмични бяха 34 от изследваните 35 деца – потвърждение на това че техния сензорен обонятелен епител е все още интактен.

VII.4. ОБОНЯНИЕТО НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПАЦИЕНТИ

Групата на възрастните пациенти беше изследвани двукратно (по подобие на децата) във и извън алергичния сезон. Получените резултати бяха сравнени, както по между им (във и извън алергичния сезон), така и с нормите, определени от проф.Димов. След подлагането им на допълнителни статистически тестове (Kruskal-Wallis Test), изводите направени за нашата извадка могат да бъдат обобщени за цялата популация. Приложението на нововъведения обонятелен скор, ще ни позволи бързо и сравнително лесно да класифицираме пациентите по обонятелни способности.

а. Сравнение на средните прагове за терпениол в ляво и дясно, по групи.

От таблица 32 става ясно че в нашата извадка има разлики в средните стойности по групи. Интересно е да се види дали такъв извод може да се

направи за цялата популация от подобни пациенти. Тестът на Крускал-Уолис беше използван, за да се провери хипотезата за равенство на средните стойности на праговете за усет и разпознаване за терпениол – в ляво и дясно в трите групи (таблици 53 и 54). Относителните прагове за одорантът терпениол (ляво) не се установяват статистически значими различия на средните стойности в трите групи. Съответните стойности на Р са: 0,914; 0,326; 0,88 и 0,332 и те са по-големи от избраното ниво на значимост 0,05.

	ТЕРПЕНИОЛ – ЛЯВО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
χ^2	,179	2,244	,256	2,207
степени на свобода	2	2	2	2
значимост – Р стойност	,914	,326	,880	,332

Таблица 53. Kruskal-Wallis Test.

Това означава, че в цялата популация от подобни пациенти, средните стойности в трите групи не се различават т.е. изводите направени за нашата извадка могат да бъдат обобщени за цялата популация.

	ТЕРПЕНИОЛ – ДЯСНО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
χ^2	,556	3,081	,808	2,997
степени на свобода	2	2	2	2
значимост – Р стойност	,757	,214	,668	,223

Таблица 54. Kruskal-Wallis Test

Средните прагове за терпениол (дясно) (таблица 54) не са статистически значимо различни в трите групи. Съответните стойности на Р са: 0,757; 0,214; 0,668 и 0,223 и те са по-големи от избраното ниво на значимост 0,05. Това означава, че изводите направени за нашата извадка могат да бъдат обобщени за цялата популация. Резултатите от изследването на дясната носна половина повтарят до някъде тези на лявата, като не се открива статистически значима разлика между обонянieto на

двете носни половини ($P < 0.05$), което между впрочем се установява и за другите одоранти. Правят впечатление високите обонятелни прагове дори и извън алергичния период. Носната патология при тези алергични пациенти е по-отдавна и очевидно е оставила трайни белези върху обоняннето.

б. Сравнение на средните прагове за гераниол в ляво и дясно, по групи.

Резултатите от таблица 33 ни дават същите основанията за използване на теста Крускал-Уолис, както за веществото терпениол – да проверим значима ли е разликата между средните прагове в трите групи. За одорантът гераниол (ляво) не се установяват статистически значими различия на средните стойности в трите групи (таблица 55). Съответните стойности на P са: 0,314; 0,115; 0,586 и 0,224 и те са по-големи от избраното ниво на значимост 0,05. Това означава, че изводите направени за нашата извадка могат да бъдат обобщени за цялата популация.

	ГЕРАНИОЛ – ЛЯВО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
χ^2	2,314	4,332	1,068	2,996
степени на свобода	2	2	2	2
значимост – P стойност	,314	,115	,586	,224

Таблица 55. Kruskal-Wallis Test

За веществото гераниол (дясно) не се установяват статистически значими различия на средните стойности в трите групи (таблица 56).

	ГЕРАНИОЛ – ДЯСНО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
χ^2	2,577	3,588	1,693	2,997
степени на свобода	2	2	2	2
значимост – P стойност	,276	,166	,429	,223

Таблица 56. Kruskal-Wallis Test

Съответните стойности на P са: 0,276; 0,166; 0,429 и 0,223 и те са по-големи от избраното ниво на значимост 0,05. Отново установяваме високи

обонятелни прагове извън алергичния период, които се влошават още повече по време на сезона.

с. Сравнение на средните прагове за цитрал в ляво и дясно, по групи.

След терпениол и гераниол, изследващото лице подава на изследвания пациент одорантът цитрал (миризма на лимон) в повишаващи се количества, посредством олфактометъра на Димов-Райков. И тук се запази трайната тенденция за високи относителни прагове в сравнение с нормалните. Нещо повече, установихме, че обонянето на пациентите с носна полипоза е значително по-лошо от това на алергичните пациенти извън алергичния сезон. Получените резултати (таблица 34) бяха тествани за валидност за цялата популация с тестът на Крускал-Уолис.

	ЦИТРАЛ – ЛЯВО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
χ^2	,083	6,133	,182	7,542
степени на свобода	2	2	2	2
значимост – Р стойност	,959	,047	,913	,023

Таблица 57. Kruskal-Wallis Test

Не се установяват статистически значими различия на средните стойности в трите групи за цитрал ляво усет и цитрал ляво разпознаване по време на сезона (таблица 57). Съответните стойности на Р са: 0,959 и 0,913 и те са по-големи от избраното ниво на значимост 0,05.

За цитрал ляво усет и разпознаване – след сезона, обаче се установиха статистически значими различия на поне две средни стойности. Съответните стойности на Р са: 0,047 и 0,023 и те са по-малки от избраното ниво на значимост 0,05. В този случай възниква въпроса средните стойности на праговете на кои групи пациенти се различават. За да се отговори на този въпрос се използва теста на Ман-Уитни (таблица 58), чрез който могат да се открият тези различия.

Най-напред ще сравним средните стойности на праговете на алергичните пациенти (**група 0**) със средната стойност на праговете на пациентите с носна полипоза (**група Р**):

Сравнение на средните стойности на относителните прагове на пациентите от група 0 и група Р	ЦИТРАЛ – ЛЯВО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
Mann-Whitney U	107,000	54,000	106,500	54,000
точна значимост (2-tailed)	,978	,030	,960	,030

Таблица 58. Mann-Whitney Test

За веществото цитрал разпознаване (ляво) не се установяват статистически значими различия на средните стойности в групи 0 и Р по време на сезона. Съответните стойности на Р са: 0,978 и 0,96 и те са по-големи от избраното ниво на значимост 0,05. За цитрал ляво усет – извън сезона и цитрал ляво разпознаване – извън сезона се установява статистически значимо различие на средните стойности на праговете между пациентите с носна полипоза и тези, с алергичен ринит. Това означава, че обонянието на пациентите с носна полипоза е значително по-лошо от това на алергичните пациенти извън алергичния сезон. Очевидно полипите пречат на обонянието. Тук разбира се не бива да пропускаме фактът, че почти всички пациенти от групата на тези с носна полипоза (**група Р**) са преживели 3, 4 и повече полипектомии, да не говорим за хроничната хрема, до която водят полипите – все фактори, оказващи неблагоприятно въздействие върху обонянието. Съответните стойности на Р, които ни дават основание да твърдим, че обонянието на пациентите с носна полипоза е значително по-лошо от това на алергичните пациенти извън алергичния сезон са: 0,03 и 0,03 и те са по-малки от избраното ниво на значимост 0,05. След това сравняваме средните стойности на праговете на алергичните пациенти (**група 0**) със средната стойност на праговете на пациентите с хроничен риносинусит (**група S**).

Сравнение на средните стойности на относителните прагове на пациентите от група 0 и група S	ЦИТРАЛ – ЛЯВО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
Mann-Whitney U	189,500	197,000	184,500	188,000
точна значимост (2-tailed)	,736	,887	,638	,699

Таблица 59. Mann-Whitney Test

Сравнението между средните стойности на праговете за цитрал – ляво извън и по време на сезона между групите от пациенти с алергичен ринит (**група 0**) и на тези с хроничен риносинусит (**група S**) не показва статистически значими различия, т.е тези групи пациенти имат еднакво обоняние, независимо от сезона.

Тестът на Ман-Уитни, беше приложен накрая и за сравняване на средните стойности на праговете за цитрал – ляво извън и по време на сезона между групите на пациенти с носна полипоза (**P**) и на тези с хроничен риносинусит (**S**). Той не показва различие по време на сезона, но се установява статистически значимо различие извън сезона (таблица 60), т.е. обонянието на пациентите с носна полипоза отново е по-лошо извън сезона и от обонянието на пациентите, страдащи от хроничен риносинусит.

Сравнение на средните стойности на относителните прагове на пациентите от група P и група S	ЦИТРАЛ – ЛЯВО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
Mann-Whitney U	58,500	23,500	59,500	16,000
точна значимост (2-tailed)	,937	,011	,987	,001

Таблица 60. Mann-Whitney Test.

От таблица 34, на която са посочени средните стойности и стандартни отклонения на праговете за цитрал в дясно, по време на и извън сезона се вижда, че има доста големи различия на стойностите на праговете в трите групи. Дали същият извод може да се направи за цялата популация установяваме с тестът на Крускал-Уолис:

	ЦИТРАЛ – ДЯСНО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
χ^2	,149	5,808	,333	6,045
степени на свобода	2	2	2	2
значимост – Р стойност	,928	,055	,846	,049

Таблица 61. Крускал Уолис тест

За веществото цитрал (дясно) извън сезона не се установяват статистически значими различия на средните стойности в трите групи. Съответните стойности на Р са: 0,928, 0,055 и 0,846 и те са по-големи от избраното ниво на значимост 0,05. Това означава, че изводите направени за нашата извадка могат да бъдат обобщени за цялата популация. За праговете на разпознаване за цитрал – дясно, по време на сезона, обаче се установява статистически значимо различие на средните стойности. Стойността на Р е 0,049 и е по-малка от избраното ниво на значимост 0,05. И тук възниква въпроса средните стойности на праговете на кои групи пациенти се различават. За да отговорим на този въпрос използвахме теста на Ман-Уитни. Установи се, че между средните стойности на праговете между пациентите с персистиращ алергичен ринит и тези с носна полипоза, както и между групите на пациентите с носна полипоза и групата на пациентите със синусит има статистически значимо различие между средните стойности на праговете. Между средните стойности на групите 0 и Р няма такова различие ($P=0.816$). Т.е. резултатите за разпознаване на цитрал извън сезона дясно, са подобни, както стойностите на праговете за разпознаване на цитрал извън сезона в ляво. И тук най-зле се оказаха пациентите с носна полипоза.

d. Сравнение на средните прагове за ментол в ляво и дясно, по групи.

Следващият одорант, с който изследвахме нашите пациенти беше ментол – вещество, което освен с фила олфактория, се възприема и от сетивните окончания на троичния нерв (чувство на хлад), пръснати в носната лигавица. Както вече споменахме в главата „Метод”, другият

такъв одорант е оцетната киселина. Вероятно поради тази причина, относителните прагове (таблица 35) за ментол са малко по-ниски, макар и не статистически значимо, в пациентите от нашата извадка.

	МЕНТОЛ – ЛЯВО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
χ^2	2,049	3,853	1,177	2,327
степени на свобода	2	2	2	2
значимост – Р стойност	,359	,146	,555	,312

Таблица 62. Kruskal-Wallis Test

Отново подлагаме резултатите от тази таблица с тестът на Крускал Уолис (таблицы 62 и 63). За веществото ментол (ляво) не се установяват статистически значими различия на средните стойности в трите групи. Съответните стойности на Р са: 0,359; 0,146; 0,555 и 0,312 и те са по-големи от избраното ниво на значимост 0,05. Това означава, че изводите направени за нашата извадка могат да бъдат обобщени за цялата популация.

	МЕНТОЛ – ДЯСНО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
χ^2	3,219	3,520	3,193	4,790
степени на свобода	2	2	2	2
значимост – Р стойност	,200	,172	,203	,091

Таблица 63 Kruskal-Wallis Test

За веществото ментол (дясно) не се установяват статистически значими различия на средните стойности в трите групи. Съответните стойности на Р са: 0,2; 0,172; 0,203 и 0,091 и те са по-големи от избраното ниво на значимост 0,05. Това означава, че изводите направени за нашата извадка могат да бъдат обобщени за цялата популация.

е. Сравнение на средните прагове за оцетна киселина в ляво и дясно, по групи.

Оцетната киселина е другият одорант, включен в изследването, който освен с фила олфактория се възприема и от сетивните клонове на тригеминус (щипане). Вероятно това обяснява по-ниските прагове на усет и разпознаване, установен за пациентите от нашата извадка, въпреки, че и те са доста по-високи от нормата, както се вижда от таблица 36. На таблици 64 и 65 отново представяме валидирането на получените стойности на относителните прагове за цялата популация с тестът на Крускал Уолис.

	ОЦЕТНА КИСЕЛИНА – ЛЯВО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
χ^2	1,140	5,606	1,291	5,511
степени на свобода	2	2	2	2
значимост – Р стойност	,566	,061	,525	,064

Таблица 64. Kruskal-Wallis Test

	ОЦЕТНА КИСЕЛИНА – ДЯСНО			
	УСЕТ		РАЗПОЗНАВАНЕ	
	в сезона	извън сезона	в сезона	извън сезона
χ^2	2,333	3,677	2,024	3,775
степени на свобода	2	2	2	2
значимост – Р стойност	,311	,159	,363	,151

Таблица 65. Kruskal-Wallis Test

За веществото оцетна киселина (ляво – стойностите на Р са: 0,556; 0,061; 0,525 и 0,064) и дясно (съответните стойности на Р са: 0,311; 0,159; 0,363 и 0,151) не се установяват статистически значими различия на средните стойности в трите групи. Това означава, че изводите направени за нашата извадка могат да бъдат обобщени за цялата популация.

От направените до тук статистически изследвания стигаме до извода, че за почти всички вещества средните стойности в трите групи пациенти не са статистически значимо различни, както по време на сезона, така и след сезона – т.е. всички възрастни пациенти са с почти еднакво влошено

обоняние. Основно изключение прави веществото цитрал, при което има различия между средните стойности в някои двойки групи, така както е описано в текста (най-зле са пациентите с носна полипоза). Следва сравняване на средните стойности на определените относителни прагове за усет и разпознаване с нормалите.

VII.4.1 СРАВНЕНИЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ НА ВЪЗРАСТНИТЕ ПО ВРЕМЕ НА СЕЗОНА С НОРМАТА

На таблица 37 от VI глава бяха представени средните стойности и стандартните отклонения на разликите между измерените прагове за усет и разпознаване и нормалните стойности. Положителните средни стойности на разликите говорят за това, че измерените прагове са по-високи от нормалните, следователно пациентите са с влошено обоняние.

			Test Value = 0				
			t	Значимост (2-tailed)	средна разлика	95% доверителен интервал на средната разлика	
						долна граница	горна граница
терпениол	Л	усет	4,023	,000	7,30	3,65	10,95
		разпознаване	2,822	,007	6,16	1,76	10,55
	Д	усет	3,704	,001	7,39	3,37	11,41
		разпознаване	2,786	,008	6,23	1,72	10,74
гераниол	Л	усет	3,381	,002	6,63	2,68	10,58
		разпознаване	2,796	,008	6,77	1,89	11,66
	Д	усет	3,370	,002	6,45	2,59	10,31
		разпознаване	2,508	,016	6,10	1,20	10,99
цитрал	Л	усет	3,307	,002	6,08	2,37	9,78
		разпознаване	2,272	,028	4,90	,55	9,24
	Д	усет	3,265	,002	6,27	2,40	10,14
		разпознаване	2,255	,029	4,91	,52	9,29
ментол	Л	усет	3,579	,001	4,39	1,92	6,86
		разпознаване	1,951	,057	2,74	-,09	5,56
	Д	усет	4,332	,000	5,19	2,78	7,61
		разпознаване	1,699	,096	2,20	-,41	4,81
оцетна к-на	Л	усет	2,234	,031	2,68	,26	5,10
		разпознаване	-,475	,637	-,60	-3,14	1,94
	Д	усет	2,229	,031	2,69	,26	5,12
		разпознаване	-,421	,676	-,54	-3,13	2,05

Таблица 66. One sample t test

Отрицателните средни стойности получени за оцетна киселина показват наличие на по-добро обоняние за това вещество, дължащо се

вероятно на участието на тригеминалния нерв в перцепцията. Близките до нула стойности показват, че измерените прагове са близки до нормалните. От таблица 37 се вижда също така, че голяма част от пациентите имат влошено обоняние по отношение на почти всички вещества (с изключение на ментол и оцетната киселина). Използвахме **One sample t test** (таблица 66) за да установим дали получените от нас резултати могат да бъдат обобщени за цялата популация.

От колонката за значимост виждаме, че по отношение на праговете за разпознаване на ментол и оцетна киселина – ляво и дясно разпознаване не се установи статистически значимо различие от нормалните стойности.

За всички останали одоранти се установи, че разликите са статистически значимо различни от нула, т.е. изводите за влошено обоняние, направени за нашата извадка могат да бъдат обобщени за цялата популация.

Класифицирането на обонятелните способности на възрастните за отделните обонятелни вещества бяха представени на таблици 38, 39, 40 и 41. Пъстрата картина, от различни степени на обонятелни нарушения за различните одоранти по време на сезона не се променя значително извън него. Макар и да имаме известно „мигриране” към нормалните стойности извън сезона, обонянieto на възрастните пациенти си остава далеч под нормите. Единствено в постигнатите относителни прагове за усет и разпознаване на оцетна киселина липсва статистически значима разлика по време на и извън сезона. Резултатите от прилагането на обонятелния скор при възрастните бяха представени на таблица 43, чийто краен образ, намира изражение в таблица 44. По време на алергичния сезон само 11 от 50 пациенти бяха нормосмични, като най-много (шестима) имаме в група S, следвани от четирима от група 0 и един от група P. Извън сезона, като нормосмични бяха определени 25 души (50% от групата на възрастните) в сравнение с почти сто процента (97%) при децата. Това ни говори за по-

тежко и трайно увреждане на обонятелния епител на възрастните. Забележителното е че при пациентите с носна полипоза, извън сезона, нормосмични са 4 от 8 души, което ни говори за това, че данните от обективния статус не бива да се абсолютизират и пренасят автоматично що се отнася до обонятелните способности. Естествено, тъй като разпределението в тази група не е нормално, не бихме могли да правим генерални изводи. Въпреки, че по време на сезона най-много нормосмици открихме в група S, именно в тази група имаше и най-много пациенти с хипосмия I степен (група 0 и група P имаха по един пациент с тази степен). С хипосмия II степен имаше по един представител от група, но доколкото група P беше най-малобройна (8 човека), може да се каже, че процентно най-много такива пациенти имаше в нея. По време на сезона, най-много аносмици имаше в групи 0 и P – съотв. 18 (67%) и 5 (62,5%) от групите. С хипосмия I степен по време на сезона бяха 6 (12%) от групата на възрастните, като най-много бяха те (4) от групата на пациентите с хроничен риносинусит (група S). С хипосмия II степен, по време на сезона открихме 3 души (по един от всяка група), като извън сезона пациент с такава степен на обонятелно нарушение имаше само в група 0 (другите двама от останалите групи се бяха подобрили и поради това бяха преминали в по-малка степен на намаление. Интересна е липсата на динамика при пациентите с хипосмия III степен от група 0 (3 души – 11,1%), които извън сезона пак си останаха толкова – белег за трайно нарушение на обонятелните способности. По време на сезона в групата на пациентите с носна полипоза нямаше такъв с хипосмия III, но извън сезона се появи един пациент, „издигнал се” от групата на аносмиците. По време на и извън сезона най-много аносмици открихме в групата на пациентите с изолиран персистиращ алергичен ринит – съответно 18 (67%) и 14 (52% от групата). В група P по време на сезона установихме петима (63%), а извън него – двама (25%). Броят на аносмиците беше сравнително най-неизменен

при пациентите с хроничен риносинусит (съответно 4 през сезона (27%) и трима извън него (20%)). Това означава, че за цялата група на възрастните по време на сезона имаше 27 аносмика (54%), които извън сезона останаха 19 (38%). Т.е. може да се направи извод за необратимостта на уврежданията по обонятелния епител на възрастните пациенти.

Данните от обективния преглед, обонятелните изследвания и сравнението им с нормалните стойности показаха, че процесите на стареене не могат да бъдат единствените виновници за обонятелните нарушения, открити при възрастните. Установи се, че при тях, възникването на назалната симптоматика е по-отдавна, честотата на прекараните вирусни инфекции на ГДП е по-висока, дават по-ниски резултати при изследване на обонянето и по-често имат данни за наличие на синусназално заболяване при направения обективен преглед. Ниската възраст на децата обяснява липсата на тежки промени по носната лигавица, установена при оториноларингологичния преглед. Нормалните резултати, постигнати при обонятелното изследване извън сезона показва, че обонятелния епител на децата все още е съхранен, но тяхното обоняние е с повишен риск от увреждане понеже алергичния ринит се асоциира с развитието на рецидивиращи инфекции на ГДП, увреждащи обонятелния епител (Naclerio, Solomon (150), Apter, Mott, Cain (15), Apter, Mott, Frank, Clive (16)).

Резултатите от изследването на анамнестичните данни ясно демонстрират, че при тестването на обонятелните способности на пациентите по време на сезона 60 души (71%) от тях имат обонятелни нарушения, докато само 47 души (55,3%) дават анамнестични данни за намалено обоняние или въпреки, че нямат оплаквания, са с обонятелен дефицит, открит при тестването или и двете. При 33% от болните се откри обонятелен дефицит, не установен до тогава. Тези находки успешно се демонстрират на диаграмите по Вен (графики 9 и 10), които показаха

също така, че само 38 пациенти имат покритие на анамнестичните оплаквания от намалено обоняние с ниските скорове от обонятелното изследване. Това ни показва, че има защо болшинството от болните да бъдат подложени на обонятелно изследване – или за потвърждение на налично обонятелно разстройство, или за оценка на нормална функция, или за да се открие неосъзнат обонятелен дефицит (Briner (39, 40), Bugten (43), Catalano, Roffman (48)). Лошата корелация между оплакванията на пациента и резултатите от обонятелното изследване се подкрепя и от други публикации свързани с изследвания, проведени сред специфични групи от пациенти със синуназална патология (Meltzer (138), Senior, Kennedy (193)). Видяхме, че разглеждането на обонятелните способности на пациентите по отделни одоранти е трудно и затормозяващо, а изграждането цялостната картина и класифицирането им по степен на нарушение изисква максимална концентрация и титанични усилия. Ето защо направеният от нас опит за въвеждане на обонятелен скор би следвало да улесни клиничната работа и експертизата. Чрез обонятелния скор, резултатите от относителните прагове на обонянието получени от пациенти от различни възрастови групи, пол и заболявания стават сравними и стандартизирани.

VIII. ИЗВОДИ

1. Установи се връзка между тежестта и продължителността на алергичните заболявания на носа и промените в обонятелната функция при деца и възрастни. Считаме, че обонянето на алергичните деца в бъдеще ще е под повишен риск от увреждане.
2. Нашите изследвания показват, че трябва да се изследва обонятелната функция на болните с ринологична симптоматика.
3. Въведената от нас количествена оценка на обонянето – обонятелен скор, ни дава представа за цялостното състояние на обонятелната функция, спомага за поставянето на точна диагноза и експертна оценка.
4. Нашите изследвания доказаха, че има основания за актуализация на утвърдените нормални референтни стойности от преди 35 години, които ние предлагаме.

IX. РЕЗЮМЕ

Изследвахме обонятелната функция на 85 пациенти с алергичен ринит (сезонен и целогодишен), на възраст от 4 до 75 години. Разделихме ги на 2 групи: група от 35 пациенти (група на децата), и група от 50 пациенти (група на възрастните). Пациентите от групата на децата бяха разделени на 3 подгрупи: (1) група А – деца с бронхиална астма, (2) група R – пациенти със сезонен алергичен ринит или (3) група J – деца с двете заболявания едновременно. Пациентите от групата на възрастните също бяха разделени в три подгрупи: (1) група O – пациенти с персистиращ (целогодишен) алергичен ринит, (2) група P – пациенти с целогодишен алергичен ринит и носна полипоза и (3) група S – пациенти с персистиращ алергичен ринит и хроничен риносинусит. Всички пациенти бяха с позитивни кожни прик тестове за алергии, като бяха подложени на обективно оториноларингологично изследване, с оценка на носната проходимост и изследване на обонянето с олфактометърът на Димов-Райков. В изследването не се използваха контролни групи тъй-като вече е било проведено проучване за валидирането на метода, осигурило референтни стойности за сравнение.

Първо направихме описание на децата по пол и възраст, отделно за трите подгрупи – А, R и J. После намерихме средните стойности и стандартните отклонения на праговете за усет и разпознаване по време на и извън сезона за всички одоранти по отделно, за ляво и дясно. Установихме, че средните прагове на разпознаване на децата преди и след сезона са статистически значимо различни, т.е. тяхното обоняние е по-лошо по време на сезона (като използвахме непараметричния тест на Уилкоксън за зависими извадки) за всяко вещество по отделно. По отношение на оцетната киселина обаче, данните показва, че липсват различия в средните стойности на обонятелните прагове за усет и разпознаване по време на и извън сезона. От данните ясно се вижда, че обонятелните нарушения на децата са предимно от периферен тип, като извън сезона, тяхното обоняние (и носна проходимост са значително по-добри). След това сравнихме средните стойности на праговете с нормата, като се обърнахме към таблиците за нормални стойности получени от изследванията на проф.Д. Димов, а също така приложихме и въведения от нас обонятелен скор, позволяващ цялостната оценка на обонятелните способности на пациента за всички одоранти едновременно.

Установихме, че нормалните стойности на праговете не се различават съществено при децата от 4 до 10г (I група) и от 11 до 16 години (II група), което ни дава основание да считаме, че липсват статистически значими различия по възраст, а освен това сравнението на средните стойности на праговете могат да бъдат извършени по-отделно в двете възрастови групи. Установи се, че по време на сезона средните стойности на праговете на обонянето за разглежданите вещества са статистически значимо по-големи от нормалните стойности. Следователно обонянето на алергичните деца по време на сезона се влошава значимо в цялата популация от която е направен нашата извадка.

Извън сезона установихме определени различия на средните стойности от нормалните за веществата цитрал и ментол, което означава, че след сезона обонянieto за някои вещества се подобрява значимо в цялата популация. За веществата цитрал и ментол, средния праг на разпознаване се оказа статистически значимо по-малък от установените норми. Това ни кара да мислим, че е добре да се направи актуализация на референтните стойности, установени от проф. Димов, установени преди 35 години.

Когато анализирахме резултатите на възрастните пациенти, първо направихме описание на възрастните по пол и възраст, отделно за формираните три подгрупи – 0, P и S. Намерихме средните стойности и стандартни отклонения на праговете в групите 0, P и S за всички вещества по време на и извън сезона. Сравнихме средните стойности на праговете за трите групи с нормалните стойности. После класифицирахме пациентите по степен на обонятелното нарушение, съгласно критериите, дадени от проф. Димов, а също така и с помощта на въведения от нас обонятелен скор, позволяващ цялостната оценка на обонятелните способности на пациента за всички одоранти едновременно. Сравнихме средните стойности на праговете в трите групи. За одорантите терпениол, гераниол, ментол и оцетна киселина не се установиха статистически значими различия на средните стойности на праговете между трите групи, т.е. средните стойности на праговете за тези вещества в трите групи не се различават съществено. По отношение на веществото цитрал има различия между средните стойности в някои от групите, а именно между групите 0 и P и между P и S за усет и разпознаване, пациентите с полипите са с по-лоши резултати. Благодарение на приложения обонятелен скор установихме, че най-много аносмии се срещат сред пациентите от група S – т.е. тези с най-минимални патологични промени по обонятелната лигавица, но и с най-много анамнестични данни за прекарани инфекции на ГДП и оплаквания от паросмия. Резултатите от изследването на

анамнестичните данни ясно демонстрират, че при тестването на обонятелните способности на пациентите по време на сезона 60 души (71%) от тях имат обонятелни нарушения, докато само 47 души (55,3%) дават анамнестични данни за намалено обоняние или въпреки, че нямат оплаквания, са с обонятелен дефицит, открит при тестването или и двете. При 33% от болните се откри обонятелен дефицит, не установен до тогава. Тези находки показаха също така, че само при 38 пациенти имат покритие на анамнестичните оплаквания от намалено обоняние с получените ниски скорове от обонятелното изследване. Това ни показва, че има защо болшинството от болните да бъдат подложени на обонятелно изследване – или за потвърждение на налично обонятелно разстройство, или за оценка на нормална функция, или за да се открие неосъзнат обонятелен дефицит.

Данните от обективния преглед, обонятелните изследвания и сравнението им с нормалните стойности показаха, че процесите на стареене не могат да бъдат единствените виновници за обонятелните нарушения, открити при възрастните. Установи се, че при тях, възникването на назалната симптоматика е по-отдавна, поради което честотата на прекараните вирусни инфекции на ГДП е по-висока, дават по-ниски резултати при изследване на обонянието и по-често имат данни за наличие на синусназално заболяване при направения обективен преглед. Ниската възраст на децата обяснява липсата на тежки промени по носната лигавица, установена при оториноларингологичния преглед. Нормалните резултати, постигнати при обонятелното изследване извън сезона показва, че обонятелния епител на децата все още е съхранен, но тяхното обоняние е с повишен риск от увреждане понеже алергичния ринит предразполага развитието на рецидивиращи инфекции на ГДП, увреждащи обонятелния епител.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бенчев Р, Стоянов С, Бояджиев Г. Алергичен ринит. GP News 2005; бр. 3: 26-28.
2. Бенчев Р., Бояджиев Г, Стоянов Ст., Желязкова Зл. Fluticason Propionate в лечението на хроничния неалергичен риносинусит. Международен бюлетин по оториноларингология 2005 бр.3: 49-52.
3. Вичева, Диляна. *Акустична ринометрия*. Монография, 2003, Издателство "Бойкинг" – Пловдив. ISBN 954-91 362-1-3.
4. Деспотов, Огнян. Нов оперативен метод при риносептопластиката. Otorhinolaryngologia, 2002, бр.3, 40-42.
5. Деспотов, Огнян. Промени в носната лигавица у пациенти, живеещи в големите градове. Folia Otolaryngologica, 1995, бр.2, 16-17.
6. **Димов, Дичо**
7. Переновска, П. Бронхиална астма в детската възраст. Практическа педиатрия, 2007, брой 9, 2-7.
8. Переновска, П. Възможен ли е контрол на бронхиалната астма? Практическа педиатрия, 2007, брой 10, 2-7.
9. Переновска, П. Някои проблеми на астмата в детска възраст. Наука пулмология, 2006, брой 2, 82-86
10. Цанев, Иван. Клиникоморфологична риноларингология. Академично издателство „Проф. Марин Дринов“, 2003, 9-26.
11. Adversariorum varii argumentii, Liber unus, Leiden, 1771, 99.
12. Amaral, G., R. Insausti. Hippocampal formation. J Comp Neurol, 1990, Vol.3, 326-355.
13. Amoore, J. E. Molecular Basis of Odor, C.C. Thomas, Pub., 1970, Springfield
14. Anholt, R. R. Molecular neurobiology of olfaction. Crit. Rev. Neurobiol., 1993, Vol. 7, No 1, 1-22.
15. Apter, A. J., A. E. Mott, W. S. Cain, et al. Olfactory loss and allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol, 1992, No 90, 670-680.
16. Apter, A. J., A. Mott, M. Frank, J. Clive. Allergic rhinitis and olfactory loss. Ann Allergy Asthma Immunol, 1995, No 75, 311-316.
17. Araneda, R. C., A. D. Kini, S. Firestein. The molecular receptive range of an odorant receptor. Nat Neurosci, 2000, Dec, Vol.3, No12, 1248-55.
18. Araneda, R. C. Olfaction: Attracting Both Sperm and the Nose. Current Biology, Vol 14 , Issue 21 , 918 - 920
19. Atkinson, R. W., H. Yoshida. On peppermint camphor (menthol) and some of its derivatives. J. Chem. Soc. Trans., 1882, 41-49.
20. Auffermann, H., F. Mathe, G. Gerull, D. Mrowinski. Olfactory evoked potentials and contingent negative variation simultaneously recorded for diagnosis of smell disorders. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1993, No 102, 6-10.
21. Axel, Richard. The molecular logic of smell. Scientific American, 1995, October, 154-159.

22. Bajgrowicz, J. A., G. Frater. Chiral recognition of sandalwood odorants. *Enantiomer*, 2000, Vol.5. No (3-4), 225-34.
23. Baldwin, J. M. The probable arrangement of the helices in G protein-coupled receptors. *EMBO J.*, 1993, No 12, 1693-1703.
24. Banerji, A., J. F. Piccirillo, S. E. Thawley, R. G. Levitt, K. B. Schectman, M. A. Rramper et al. Chronic rhinosinusitis patients with polyps or polypoid mucosa have a greater burden of illness. *Am J Rhinol*, 2007, No 21, 19-26.
25. Barnard, D.R., R. Xue. Laboratory evaluation of mosquito repellents against *Aedes albopictus*, *Culex nigripalpus*, and *Ochlerotatus triseriatus* (Diptera: Culicidae). *J. Med. Entomol.*, 2004, Vol. 41, No 4, 726-730.
26. Beckett, G. H., C. R. Alder Wright. Isomeric terpenes and their derivatives. (Part V). *J. Chem. Soc.*, 1876, No 29, 1.
27. Benninger, M. S., B. J. Ferguson, J. A. Hadley, D. L. Hamilos, M. Jacobs, D. W. Kennedy et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, No 129 (Suppl), 1-32.
28. Bhattacharyya, N. Influence of Polyps on Outcomes After Endoscopic Sinus Surgery. *Laryngoscope*. 2007, No 117: Publish Ahead of Print.
29. Blaustein, D. N., R. B. Simmons, M. F. Burgess, C. D. Derby, M. Nishikawa, K. S. Olson. Ultrastructural localization of 5'AMP odorant receptor sites on the dendrites of olfactory receptor neurons of the spiny lobster. *J Neurosci.*, 1993, Jul, Vol. 13, No 7, 2821-2828.
30. Board of Directors. American Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergen skin testing. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, No 92, 636-7.
31. Bousquet, J., P. van Cauwenberge, N. Ait Khaled et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis: ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy*, 2006, No 61, 1086-96.
32. Bousquet, J., P. Van Cauwenberge, N. Khaltaev. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin Immunol*, 2001, Vol. 108 (5 suppl), S147-334.
33. Bousquet, Jean, A. Togias, J. Corren. Upper and lower respiratory disease. ВЪВ Lung biology in health and disease, Informa Health Care, 2003, Vol 181, 1-33. ISBN 0824707230, 9780824707231.
34. Bousquet, J., P. Van Cauwenberge. Allergic rhinitis and air pollutants . *J Allergy Clin Immunol*, 2007, No 126, 218-334.
35. Bousquet, J., V. J. Lund, P. van Cauwenberge et al. Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Allergy*, 2003, No 58, 733-41.
36. Braina, K. R., D. M. Greena, P. J. Dykesb, R. Marks, T. S. Bola. The Role of Menthol in Skin Penetration from Topical Formulations of Ibuprofen 5% in vivo. *Skin Pharmacol Physiol*, 2006, No 19, 17-21.
37. Breer, H., I. Boekhoff. Second messenger signaling in olfaction. *Curr Opin Neurobiol*, 1992, No 2, 439-443.
38. Breiteneder, H., C. A. Radauer. Classification of plant food allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, Vol. 1, No 13, 821-30.
39. Briner, H. R., D. Simmen, N. Jones. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clin Otolaryngol*, 2003, No 28, 417-419.
40. Briner, H. R., D. Simmen. Smell Diskettes as Screening Test of olfaction. *Rhinology*, 1999, No 37, 145-148.
41. Buck, L. and R. Axel. A novel multigene family may encode odor recognition: a molecular basis for odor recognition, *Cell*, 1991, No 65, 175-187.

42. Buck, L. B. The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell*, 2000, Mar 17, Vol. 100, No 6, 693-702.
43. Bugten, V., S. Nordgard, E. Skogvoll, S. Steinsvag. Effects of nonabsorbable packing in middle meatus after sinus surgery. *Laryngoscope*, 2006, No 116, 83-88.
44. Bugten, V., S. Nordgard, S. Steinsvag. The Effects of Debridement after Endoscopic Sinus Surgery. *Laryngoscope*, 2006, No 116, 2037-2043.
45. Cain, W. S., J. F. Gent, R. B. Goodspeed, G. Leonard. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*, 1988, No 98, 83-88.
46. Cain, W. S., J. Gent. Olfactory sensitivity: reliability, generality, and association with aging. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 1991, No 17, 382-391.
47. Cain, W. S., R. B. Goodspeed, J. F. Gent, G. Leonard. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*, 1998, No 98, 83-88.
48. Catalano P, Roffman E. Outcome in patients with chronic sinusitis after the minimally invasive sinus technique. *Am J Rhinol*, 2003, No 17, 17-22.
49. Clement, P. A. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology*, 1984, No 22, 151-5.
50. Cowart, B. J., K. Flynn-Rodden, S. J. McGeady, L. D. Lowry. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, No 91, 747-751.
51. Cowart, B. J., I. M. Young, E. K. Varga, L. D. Lowry. The natural history of smell dysfunctions secondary to upper respiratory infection (URI) [abstract]. *Chem Senses*, 1998, No 23, 608.
52. Dalton, P. Olfaction and anosmia in rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.*, 2004, No 4, 230-236.
53. D'Amato, G., F. T. M. Spiekma, S. Bonini, eds. *Allergenic Pollen and Pollinosis in Europe*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991.
54. Deal, R. T., S. E. Kountakis. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: symptoms and surgical outcomes. *Laryngoscope*, 2004, No 114, 1932-1935.
55. Demole, E., H. Wuest, Synthèses stéréosélectives de deux trioxydes C₁₈H₃₀O₃ stéréoisomères, d'ambréinolide et sclaréol-lactone à partir de dérivés du (+)-manool. *Helv. Chem. Acta*, 1967, Vol. 50, 1314.
56. Doty, R. L. Olfaction. *Annual Rev. Psychol.*, 2001, No 52, 423-452.
57. Doty, R. L., A. Marcus, W. W. Lee. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope*, 1996, No 106, 353-356.
58. Doty, R. L., P. Shaman, C. P. Kimmelman, M. S. Dann. University of Pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*, 1984, No 94, 176-178.
59. Dreborg, S., A. Frew. Position paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy*, 1993, No 48 (suppl 14), 48-82.
60. Durham, S. R. Treatment of seasonal allergic rhinitis: desensitisation for hay fever works. *BMJ*, 2003, No 327, 1229.
61. Durham, S. R., S. M. Walker, E. M. Varga et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*, 1999, No 341, 46-7.
62. Dyson, G. M. The Scientific Basis of Odor. *Chem. Ind.*, 1938, No 57: 647-651.
63. Eccles, R.. Menthol and Related Cooling Compounds. *J. Pharm. Pharmacol*, 1994, No 46, 618-630. Edelsbrunner, H., M. Facello, J. Liang. On the definition and the construction of pockets in macromolecules. *Disc. Appl. Math.*, 1998, No 88, 83-102;
64. Estrem, S. A., G. Renner. Disorders of Smell and Taste. *Otolaryngol Clin North Am*, 1987, No 20, 133-147.

65. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* No 18, 2005, 1-87.
66. Everitt, Barry, J. Davis, F. Macrides. Tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons and fibers in the olfactory system of the hamster. *The Journal of Comparative Neurology*, 1983, Vol. 214, No 4, 427-440.
67. Everitt, Barry, J. Keith J. Page. The Distribution of Neurons Coexpressing Immunoreactivity to AMPA-sensitive Glutamate Receptor Subtypes (GluR1-4) and Nerve Growth Factor Receptor in the Rat Basal Forebrain. *European Journal of Neuroscience*, 1995, Vol. 7, No 5, 1022-1033.
68. Fein, B. T., P. B. Kamin, N. N. Fein. The loss of sense of smell in nasal allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1966, No 24, 278-283.
69. Fenaroli, G., T. E. Furia, N. Bellanca. *Handbook of Flavor Ingredients*, publ. CRC, 1975, July 1, ISBN 0878195327.
70. Fesenko, E. E., V. I. Novoselov, L. D. Krapivinskaya. Molecular mechanisms of olfactory reception, *Biochim. Biophys. Acta*, 1979, No 587, 424.
71. Floriano, W. B., N. Vaidehi, W. A. Goddard 3rd, M. S. Singer, G. M. Shepherd. Molecular mechanisms underlying differential odor responses of a mouse olfactory receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, Sep 26, Vol. 97, No 20, 10 712-6.
72. Fokkens, W. Outpatient therapy for nonallergic rhinitis. *Clin Allergy Immunol*, 2007, No 19, 363-73.
73. Fokkens, W., V. Lund, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Rhinology*, 2005, Suppl. 118.
74. Frings, S. Chemoelectrical signal transduction in olfactory sensory neurons of air-breathing vertebrates. *Cell Mol Life Sci*, 2001, Apr, Vol.58, No 4, 510-9.
75. Fuchs, T., G. Glusman, S. Horn-Saban, D. Lancet, Y. Pilpel. The human olfactory subgenome: from sequence to structure and evolution. *Hum Genet*, 2001, Jan, Vol. 108, No 1, 1-13.
76. Galeottia, N., L. D. Mannellia, C. G. Mazzantib, A. Bartolinia, C. Ghelardini. Menthol: a natural analgesic compound. *Neuroscience Letters*, 2002, Vol. 322, No 3, 145-148.
77. Gelfand, E. W. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, Vol. 114 (5 suppl):S135-8.
78. Gibson, A. D., D. L. Garbers. Guanylyl cyclases as a family of putative odorant receptors. *Annual Rev. Neurosci.*, 2000, Vol. 23, 417-39.
79. Glusman G., A. Bahar, D. Sharon, Y. Pilpel, J. White, D. Lancet. The olfactory receptor gene superfamily: data mining, classification, and nomenclature. *Mamm. Genome*, 2000, Nov, Vol.11, No 11, 1016-23.
80. Glusman, G., A. Sosinsky, E. Ben-Asher, N. Avidan, D. Sonkin, A. Bahar, A. Rosenthal, S. Clifton, B. Roe, C. Ferraz, J. Demaille, D. Lancet. Sequence, structure, and evolution of a complete human olfactory receptor gene cluster. *Genomics*, 2000, Jan 15, Vol. 63, No 2, 227-45.
81. Glusman, G., I. Yanai, I. Rubin, D. Lancet. The complete human olfactory subgenome. *Genome Res.*, 2001, May, Vol. 11, No 5, 685-702.
82. Glusman, G., I. Yanai, I. Rubin, D. Lancet. The complete human olfactory subgenome. *Genome Res.*, 2001, May, Vol.11, No 5, 685-702.
83. Goldberg S., J. Turpin, S. Price. Anisole binding protein from olfactory epithelium evidence for a role in transduction. *Chem. Senses & Flavour*, 1979, Vol. 4, 207.
84. Golding-Wood, D. G., M. Holmstrom, G. K. Scadding, V. I. Lund. The treatment of hyposmia with intranasal steroids. *J Laryngol Otol*, 1996, No 110, 132-135.

85. Gomez, G., N. E. Rawson, B. Cowart, L. D. Lowry, E. A. Pribitkin, D. Restrepo. Modulation of odor-induced increases in $[Ca^{2+}]_i$ by inhibitors of protein kinases A and C in rat and human olfactory receptor neurons. *Neuroscience*, 2000, Vol. 98, No1, 181-9.
86. Goodspeed, R. B., F. A. Catalanotto, J. F. Gent, et al. Clinical characteristics of patients with taste and smell disorders. In: Melselman H. I., Rivlin R. S., eds. *Clinical Measurement of Taste and Smell*. New York, NY: Macmillan Publishing Co, 1986, 451-466.
87. Halász, N. Neurotransmission and microscopy: Reliability of the approach. *Neurobiology*, 1995, No 3, 186-187.
88. Halász, N., O. Johansson, T. Hökfelt, A. Ljungdahl, M. Goldstein. Immunohistochemical identification of two types of dopamine neuron in the rat olfactory bulb as seen by serial sectioning 1981, *J NEUROCYTOL* 10:(2) 251-259.
89. Hashimoto, Y., K. Fukazawa et al. Usefulness of the odor stick identification test for Japanese patients with olfactory dysfunction. *Chem Senses*, 2004, No 29, 565-571.
90. Hellings, P. W., W. J. Fokkens. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy*, 2006, No 61, 656-64.
91. Hilberg, O., O. K. Pedersen. Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl*, 2000, No 16, 3-17; *Rhinol*, 2001, No 39, 119.
92. Hopfield, J. J. Odor space and olfactory processing: collective algorithms and neural implementation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, Oct 26, Vol. 96, No 22, 12506-11.
93. Hummel, T., B. Sekinger, S. R. Wolf, E. Pauli, G. Kobal. "Sniffin' Sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 2005, vol. 19, No 7, 22, 39-52.
94. Ikeda, K., T. Sakurada, Y. Suzuki, T. Takasaka. Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology*, 1995, No 33, 162-165.
95. Ingi, T., G. V. Ronnett. Direct demonstration of a physiological role for carbon monoxide in olfactory receptor neurons. *J Neurosci.*, 1995, Dec, Vol.15, No 12, 8214-8222.
96. Jackman, A., R. Doty. Utility of a Three-item Smell identification Test in Detecting Olfactory Dysfunction. *Laryngoscope*, 2005, No 115, 2209-2212.
97. Jafek, B. W., O. Hartman, P. M. Eller, et al. Postviral olfactory dysfunction. *Am J Rhinol*, 1990, No 4, 91-100.
98. Jankowski, R., C. Bodino. Evolution of symptoms associated to nasal polyposis following oral steroids treatment and nasalisation of the ethmoid. *Rhinology*, 2003, No 41, 211-219.
99. Jia, C. P., M. Halpern. Subclasses of vomeronasal receptor neurons: Differential expression of G proteins (G α 2 and G α a) and segregated projections to the accessory olfactory bulb. *Brain Res.*, 1996, No 719, 117-128.
100. Johansson, L., A. Bramerson, K. Holmberg, I. Melen, A. Akerlund, M. Bende. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. *Acta Otolaryngol*, 2004, No 124, 77-81.
101. Johansson, S. G., J. O. Hourihane, J. Bousquet et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001, No 6, 813-24.
102. Jones, N. S., D. Rog. Olfaction: a review. *JLO*, 1998, No 112, 11-24.

103. Kashiwayanagi, M., K. Shimano, K. Kurihara. Responses of single bullfrog olfactory neurons to many odorants including cAMP-dependent and independent odorants: existence of multiple receptors in single neuron. *Brain Res.*, 1996, No738, 222-228.
104. Kendrick K. M., R. Guevara-Guzman, J. Zorrilla, M. R. Hinton, K. D. Broad, M. Mimmack, S. Ohkura. Formation of olfactory memories mediated by nitric oxide. *Nature*, 1997, Aug 14, Vol. 388, No6643, 670-674.
105. Kirtsreesakul, V., R. M. Naderio. Role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004, No 4, 17-23.
106. Kobal, G., T. Hummel, B. Sekinger, S. Barz, S. Roscher, S. Wolf. "Sniffin' Sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, 1996, No 34 : 222-226.
107. Kobal, G., T. Hummel. Olfactory evoked potentials in humans. *Rhinology*, 2003, No 41, 142-151.
108. Kosaka, Katsuko, K. Toida, Yusuke Aika, T. Kosaka. How simple is the organization of the olfactory glomerulus?: the heterogeneity of so-called periglomerular cells. *Neuroscience research*, 1998, 15 June, Vol. 30, No 2, 101-110.
109. Kream, Richard, Barry J. Davis, Teruaki Kawano, Frank L. Margolis, Foteos Macrides. Substance P and catecholaminergic expression in neurons of the hamster main olfactory bulb. *The Journal of Comparative Neurology*, 1984, Vol. 222, No1, 140-154.
110. Kuhl, P. W. A redox cycling model for the action of beta-adrenoceptor agonists. *Experientia*, 1985, No 41, 1118-22.
111. Kumazawa, T. and K. Kurihara. Large synergism between monosodium glutamate and 5'-nucleotides in canine taste nerve responses. *Am. J. Physiol.*, 1990, Sep, No 259 (3 Pt 2), R420-R426.
112. Kurahashi, T., K.W. Yau. Co-existence of cationic and chloride components in odorant-induced current of vertebrate olfactory receptor cells. *Nature*, 1993, May 6, Vol. 363, No 6424, 71-74.
113. Kuwahara, Y., H. Suzuki, K. Matsumoto, Y. Wada. Pheromone study on acarid mites. XI. Function of mite body as geometrical isomerization and reduction of citral (the alarm pheromone) *Carpoglyphus lactis*. *Appl. Entomol. Zool.*, 1983, No 18, 30-39.
114. Lacazette, E., A. M. Gachon, G. Pitiot. A novel human odorant-binding protein gene family resulting from genomic duplicons at 9q34: differential expression in the oral and genital spheres. *Hum Mol Genet*, 2000, Jan 22, Vol. 9, No 2, 289-301.
115. Laforest, L., J. Bousquet, G. Pietri et al. Quality of life during pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis with or without asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005, No 136, 281-6.
116. Landis, B. N., R. Giger, A. Ricchetti, I. Leuchter, M. Hugentobler, T. Hummel et al. Retronasal olfactory function in nasal polyposis. *Laryngoscope*, 2003, No 113, 1993-1997.
117. Langedijk, A. C., S. Spinelli, C. Anguille, P. Hermans, J. Nederlof, J. Butenandt, A. Honegger, C. Cambillau, A. Pluckthun. Insight into odorant perception: the crystal structure and binding characteristics of antibody fragments directed against the musk odorant traseolide. *J Mol Biol*, 1999, Oct 1, Vol. 292, No 4, 855-69.
118. Langenau, E. E., *Olfaction and Taste*. 1967, Vol. III., C. Pfaffman, Ed., Rockefeller University Press, New York.
119. Lanza, D., D. Kennedy. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, No 117, 1-7.
120. Laska, M., C. G. Galizia. Enantioselectivity of odor perception in honeybees (*Apis mellifera carnica*). *Behav Neurosci*, 2001, Jun, Vol. 115, No 3, 632-9.

121. Lawless, J. The Illustrated Encyclopedia of Essential Oils, 1995, November, Element Books Ltd, ISBN 1-85230-661-0.
122. Leffingwell, J. C. Comment in Gustation and Olfaction. G. Ohloff and A. Thomas, Ed., 1971, Academic Press, NY, p. 144.
123. Leinders, Trese, C. Greer, M. Shepherd, F. Zufall. Imaging Odor-Induced Calcium Transients in Single Olfactory Cilia: Specificity of Activation and Role in Transduction, *The Journal of Neuroscience*, 1998, August 1, Vol. 18, No 15, 5630-5639.
124. Leopold, D. Distorted olfactory perception. In: Doty RL, ed. *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York, NY: Marcel Dekker Inc, 1995, 441-454.
125. Liang J., H. Edelsbrunner, C. Woodward. Anatomy of protein pockets and cavities: measurement of binding site geometry and implications for ligand design. *Protein Science*, 1998, No7, 1884-1897.
126. Liang, J., H. Edelsbrunner, P. Fu, P. V. Sudhakar, S. Subramaniam. Analytical shape computing of macromolecules I: molecular area and volume through alpha shape. *Proteins*, 1998, Vol. 33, 1-17.
127. Liang, J., H. Edelsbrunner, P. Fu, P. V. Sudhakar, S. Subramaniam. Analytical shape computation of macromolecules. II. Identification and computation of inaccessible cavities in proteins. *Proteins: Struct. Funct. Genet.*, 1998, No 33, 18-29.
128. Ljungdahl A, T. Hökfelt, N. Halász, O. Johansson, M. Goldstein. Olfactory bulb dopamine neurons - the A15 catecholamine cell group, 1977 *Acta Physiol Scand*, Suppl. 452, 31-34.
129. Lund, V. J. Diagnosis and treatment of nasal polyps. *BMJ*, 1995, No 311, 1411-1414.
130. Lund, V. J., D. W. Kennedy. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, No 117, 35-40.
131. Macrides, Foteos, Thomas Schoenfeld, James Marchand, Andrew N. Clancy. Evidence for morphologically, neurochemically and functionally heterogeneous classes of mitral and tufted cells in the olfactory bulb. *Chemical Senses*, 1985, Vol. 10, No2, 175-202.
132. Malnic, B., J. Hirono, T. Sato, L. B. Buck. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 1999, Mar 5, Vol. 96, No 5, 713-23.
133. Malnic, B., J. Hirono, T. Sato, L. B. Buck. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 1999, Mar 5, Vol.96, No 5, 713-23.
134. Mari, A., B. K. Ballmer-Weber, S. Vieths. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005, No 5, 267-73.
135. Maziak, W., T. Behrens, T. M. Brasky et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy*, 2003, No 58, 572-9.
136. Meltzer, E. O., A. A. Jalowayski, H. A. Orgel, A. G. Harris. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, No 102, 39-49.
137. Meltzer, E. O., D. L. Hamilos, J. A. Hadley, D. C. Lanza, B. F. Marple, R. A. Nicklas et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, No 131 (6 Suppl), 1-62.
138. Messerklinger, W. Endoscopy of the nose, 1978.
139. Moloney, J. R. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity: their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol*, 1977, No 91, 837-846.
140. Mombaerts, P. Molecular biology of odorant receptors in vertebrates, *Annu Rev Neurosci*, 1999, Vol.22, 487-509.

141. Mombaerts, P. Odorant receptor genes in humans. *Curr Opin Genet Dev*, 1999, Jun, Vol.9, No 3, 315-20.
142. Mombaerts, P. Seven-transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors. *Science*, 1999, Oct 22, Vol. 286, No5440, 707-11.
143. Mombaerts, Peter. The human repertoire of odorant receptor genes and pseudogenes, *Annual Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2001, Vol. 2, 493-510.
144. Moncrieff, R.W. What is Odor. A New Theory, *Am. Perfumer*, 1949, No 54, 453. /28
145. Moneret-Vautrin, D. A., M. Morisset Adult food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2005, Vol. 5, No 80, 5.
146. Moon, C., P. Jaber, A. Otto-Bruc, W. Behr, K. Palczewski, G. V. Ronnett. Calcium-sensitive particulate guanylyl cyclase as a modulator of cAMP in olfactory receptor neurons. *J. Neurosci.*, 1998, Vol. 18, No 9, 3195-3205.
147. Moriya, M. Contributions from the Laboratory of the University of Tôkiô, Japan. No. IV. On menthol or peppermint camphor. *J. Chem. Soc.*, 1881, Trans., No 39, 77.
148. Mott, A. E., W. S. Cain, O. Lafreniere, et al. Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997, No 123, 367-372.
149. Naclerio, R., W. Solomon. Rhinitis and inhalant allergens. *JAMA*, 1997, No 278, 1842-1848.
150. Nef, P. How We Smell: The Molecular and Cellular Bases of Olfaction. *News Physiol Sci*, 1998, Feb, No 13, 1-5.
151. Nelson, H. S. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, No 113, 635-42.
152. Ninomiya, Y., S. Kurenuma, T. Nomura, H. Uebayashi, H. Kawamura. Taste synergism between monosodium glutamate and 5'-ribonucleotide in mice. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1992, Vol. 101, No 1, 97-102.
153. Nordin, S., C. Murphy, T. M. Davidson, et al. Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *Laryngoscope*, 1996, No 106, 739-744.
154. Nordin, S., M. Nyroos et al. Applicability of the Scandinavian Odor identification Test: a Finnish-Swedish comparison. *Acta Otolaryngol*, 2002, No 122, 294-297.
155. Ohloff, G. Scent and Fragrances. Springer-Verlag, 2006, Berlin Heidelberg, 2-4.
156. Ohloff, G. Scent and Fragrances. Springer-Verlag, 1994, Berlin Heidelberg, 6.
157. Okere, C. O., H. Kaba, T. Higuchi. Formation of an olfactory recognition memory in mice: reassessment of the role of nitric oxide. *Neuroscience*, 1996, Mar, Vol. 71, No 2, 349-354.
158. Onawunmi, G.O. Evaluation of the antimicrobial activity of citral. *Lett. Appl. Microbial.*, 1989, No 9, 105-108.
159. Oppenheim, A. On the camphor of peppermint. *J. Chem. Soc.*, 1862, No 15, 24.
160. Palczewski, K., T. Kumasaka, T. Hori, C. A. Behnke, H. Motoshima, B. A. Fox, I. Le Trong, D. C. Teller, T. Okada, R. E. Stenkamp, M. Yamamoto, M. Miyano. Crystal Structure of Rhodopsin: A G Protein-Coupled Receptor. *Science*, 2000, No 289, 739.
161. Parikh, A., G. K. Scadding. Seasonal allergic rhinitis. *BMJ*, 1997, No 314, 1392-5.
162. Pauling, L. Molecular architecture and Biological Reactions. *Chem. Eng. News*, 1946, Vol. 24, No 1375; цитирано от Ohloff, G., Scent and Fragrances, Springer-Verlag, 1994, Berlin Heidelberg.
163. Persaud, K.C., G. L. Heck, S. K. DeSimone, T. V. Getchell, J. A. DeSimone. Ion transport across the frog olfactory mucosa: the action of cyclic nucleotides on the basal and odorant-stimulated states. *Biochim Biophys Acta*, 1988, Sep 15, Vol. 944, No 1, 49-62.

164. Pierce, J. D., R. L. Doty, J. E. Amore. Analysis of position of trial sequence and type of diluent on the detection threshold for phenyl ethyl alcohol using a single staircase method. *Percept Motor Skills*, 1996, No 82, 451-458.
165. Pilpel, Y., D. Lancet. The variable and conserved interfaces of modeled olfactory receptor proteins. *Protein Sci.*, 1999, May, Vol. 8, No 5, 969-77.
166. Pinching, A. J., T. P. S. Powell. The Neuron Types of the Glomerular Layer of the Olfactory Bulb. *Journal of Cell Science*, 1971, Vol 9, 305-345.
167. Poetker, D. M., S. Mendolia-Loffredo, T. L. Smith. Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis. *Am J Rhinol*, 2007, No 21, 84-88.
168. Price, S., A. Willey. Effects of antibodies against odorant binding proteins on electrophysical responses to odorants. *Biochem Biophys Acta*, 1988, 965-127,
169. Qureshy, A., R. Kawashima, M. B. Imran, M. Sugiura, R. Goto, K. Okada, K. Inoue, M. Itoh, T. Schormann, K. Zilles, H. Fukuda. Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *J. Neurophysiol.*, 2000, Sep, Vol. 84, No 3, 1656-66.
170. Ragab, S. M., V. J. Lund, G. Scadding. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope*, 2004, No 114, 923-930.
171. Ramón y Cajal. Estudios sobre la corteza cerebral humana Trab Inst Cajal Invest Biol, Vol.1, 1-227.
172. Reid, M. J., R. F. Lockey, P. C. Turkeltaub, T. A. Platts-Mills. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, No 92, 6-15.
173. Robacker, D.C., L. B. Hendry. Neral and geranial: components of the sex pheromone of the parasitic wasp, *Itoplectis conquisitor*, *J. Chem. Ecol.*, 1977, No 3, 563-577.
174. Robinson, D. S., M. Larche, S. R. Durham. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest*, 2004, No 114, 1389-97.
175. Rodriguez, I., C. A. Greer, M. Y. Mok, P. Mombaerts. A putative pheromone receptor gene expressed in human olfactory mucosa. *Nat Genet*, 2000, Sep, Vol. 26, No1, 18-9.
176. Rogers, M. E., S. J. Firestein. Unlocking the DOR code. *Neuron.*, 2001, May, Vol. 30, No 2, 537-52.
177. Romagnani, S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology*, 2004, No 112, 352-63.
178. Roskams, A. J., D. S. Bredt, T. M. Dawson, G. V. Ronnett. Nitric oxide mediates the formation of synaptic connections in developing and regenerating olfactory receptor neurons. *Neuron*, 1994, Aug, Vol. 13, No 2, 289-299.
179. Rouquier, S., A. Blancher, D. Giorgi. The olfactory receptor gene repertoire in primates and mouse: evidence for reduction of the functional fraction in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, Mar 14, Vol. 97, No 6, 2870-4.
180. Rowe-Jones, J., M. Medcalf, S. Durham, D. Richards, I. Mackay. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*, 2005, No 43, 2-10.
181. Rubin, B. D., L. C. Katz. Spatial coding of enantiomers in the rat olfactory bulb. *Nat Neurosci*, 2001, Apr, Vol. 4, No 4, 355-6.
182. Sandborn, L. T. l-Menthone. *Org. Synth.*, 1955, Vol. 1, 340.

183. Savic, I., H. Berglund, B. Gulyas, P. Roland. Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron*, 2001, Aug 30 Vol. 31, No 4, 661-8.
184. Scadding, G. K., S. R. Durham, R. Mirakian, N. S. Jones, S. C. Leech, S. Farooque, D. Ryan, S. M. Walker, A. T. Clark, T. A. Dixon, S. R. A. Jolles, N. Siddique, P. Cullinan, P. H. Howarth, S. M. Nasser. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2008, Vol.38, No 1, 19-42.
185. Scadding, G. Nitric oxide in the airways. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, No 15, 258-63.
186. Schandar, M., K. L. Laugwitz, I. Boekhoff, C. Kroner, T. Gudermann, G. Schultz, H. Breer. Odorants selectively activate distinct G protein subtypes in olfactory cilia. *J. Biol. Chem.*, 1998, Jul 3, Vol. 273, No 27, 16669-16677.
187. Schenkel, E. J., D. P. Skoner, E. A. Bronsky et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*, 2000, No 105, 22.
188. Schiffman, S. S. Taste and smell disorders in disease. *N Engl J Med*, 1983, No 308, 1275-1280.
189. Schild, D., D. Restrepo. Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. *Physiol Rev*, 1998, Vol. 78, 429-466.
190. Schild, D., J. K. Barton. Transduction mechanisms in olfactory receptor cells. *Physiol. Rev.*, 2006, Vol. 81, No 4, 429-466.
191. Seiden, A. M., J. Duncan. The Diagnosis of a Conductive Olfactory Loss. *Laryngoscope*, 2001, No 111, 9-14.
192. Senior, B. A., D. W. Kennedy, J. Tanabodee, H. Kroger, M. Hassab, D. Lanza. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*, 1998, No 108, 151-157.
193. Settipane, G. A., F. H. Chafee. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol*, 1977, No 59, 17-21.
194. Seybt, M. W., K. C. McMains, S. E. Kountakis. The prevalence and effect of asthma on adults with chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*, 2007, No 86, 409-411.
195. Shepherd, G.M., C.A. Greer. The olfactory bulb. (G. Shepherd (Ed.)) *The Synaptic Organization of the Brain*, 2003, 4th Edition. Oxford University Press, New York, 159-203.
196. Simonsen, J. L. The Terpenes. Volume I, 1947, 2nd edition, Cambridge University Press, 230-249.
197. Singer, M. S., Y. Weisinger-Lewin, D. Lancet, G. M. Shepherd. Positive selection moments identify potential functional residues in human olfactory receptors., 1996, *Recept. Channels*, No 4 , 141-147.
198. Singer, M., S. Michael. Analysis of the Molecular Basis for Octanal Interactions in the Expressed Rat I7 Olfactory Receptor. *Chem. Senses*, 2000, No 25, 155-165.
199. Solms, J. Nonvolatile compounds and flavor. *Gustation and Olfaction*. Ohloff, G. и A. Thomas, Editors, 1971, Academic Press, 94-95.
200. Stammberger, H., ed. Functional Endoscopic Sinus surgery. The Messerklinger Technique. Philadelphia: BC Decker 1991.
201. Stemp, E. D., J. K. Barton. Electron transfer between metal complexes bound to DNA: is DNA a wire? *Met. Ions Biol. Syst.*, 1996, No 33, 325-365.
202. Tanabe, T., H. Yarita, M. Iino, Y. Ooshima and S. F. Takagi An olfactory projection area in orbitofrontal cortex of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 1975, Vol 38, No 5, 1269-1283.

203. Teller, D. C., T. Okada, C. A. Behnke, K. Palczewski, R. E. Stenkamp. Advances in Determination of a High-Resolution Three-Dimensional Structure of Rhodopsin, a Model of G-Protein-Coupled Receptors (Gpcrs). *Biochemistry*, 2001, No 40 , 7761.
204. Terreehorst, I., E. Hak, A. J. Oosting et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med*, 2003, No 349, 237-46.
205. Thomas-Danguin, T., C. Rouby et al. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology*, 2003, No 41, 142-151.
206. Till, S. J., J. N. Francis, K. Nouri-Aria, S. R. Durham. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, No 113, 1025-34.
207. Torii, K., R. H. Cagan. Biochemical studies of taste sensation. IX. Enhancement of L-[3H] glutamate binding to bovine taste papillae by 5'-ribonucleotides. *Biochim. Biophys. Acta*, 1980, Feb 7, Vol. 627, No 3, 313-323.
208. Travis, John. Making sense of scents. *Science News*, 1999, April 10, Vol. 24, No. 3, 154-155.
209. Turin, L. A spectroscopic mechanism for primary olfactory reception. *Chem. Senses*, 1996, No 21, 773-791.
210. Van Cauwenberge, P., H. Van Hoecke, C. Bachert. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2006, No 6, 487-494.
211. van Drunen, C. M., W. J. Fokkens. Basophils and mast cells at the centre of the immunological response. *Allergy*, 2006, Vol. 61, No 273, 5.
212. Van Rijswijk, J. B., E. L. Boeke, J. M. Keizer et al. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. *Allergy*, 2003, No 58, 754-61.
213. van Rijswijk, J. B., H. M. Blom, W. J. Fokkens Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy*, 2005, No 60, 1471-81.
214. Van Toller, S. Assessing the impact of anosmia: review of a questionnaire's finding. *Chem. Senses*, 1999, No 24, 705-712.
215. Van Zele, T., S. Claeys, P. Gevaert, G. Van Maele, G. Holtappels, P. Van Cauwenberge et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*, 2006, No 61, 1280-1289.
216. Vickers, A., D. Altman. Statistics Notes Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. *BMJ*, 2001, No 323, 1123-1124.
217. von Hertzen, L., T. Haahtela. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy*, 2005, No 60, 283-92.
218. Vuurman, E. F., L. M. van Veggel, M. M. Uiterwijk. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy*, 1993, No 71, 121-6.
219. Wilson, D. R., M. T. Lima, S. R. Durham. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2005, No 60, 4-12.
220. Wilson, E. K. DNA's conductance still confounds. *Chem. Eng. News*, 1998, July 27, Vol. 2, No 4, 51-54.
221. Wise, P. M., M. J. Olsson, W. S. Cain. Quantification of odor quality. *Chem Senses* 2000, Aug., Vol. 25, No 4, 429-43.
222. Wolfensberger, M., I. Schnieper, A. Welge-Lüssen. Sniffin'Sticks®: a New Olfactory Test Battery. *Acta Otolaryngol*, 2000, No 120, 303-306.
223. Wood, W. B., et al. Editors, *Biochemistry A Problems Approach*. 2004, W. A. Benjamin, Inc., p. 195.
224. Wright, R. H. *The Sense of Smell*. 1982, CRC Press, Boca Raton, 155-156. /30.
225. Yáñez, A., G. J. Rodrigo. Intranasal corticosteroids versus topical H₁ receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, No 89, 479-84.

226. Zatorre, R. J., M. Jones-Gotman, A.C. Evans, E. Meyer. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 1992, No 360, 339-340.
227. Zatorre, R. J., M. Jones-Gotman, C. Rouby. Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. *Neuroreport*, 2000, No 11, 2711-2716.
228. Zatorre, R. J., M. Jones-Gotman,. Functional imaging of the chemical senses. 2000, Toga, A.W. & Mazziotta, J.C. (Eds.), *Brain Mapping: The Systems*. San Diego: Academic Press.
229. Zatorre, R. J., M. Jones-Gotman. Right-nostril advantage for discrimination of odor. *Perception & Psychophysics*, 1990, No 47, 526-531.
230. Zhang, X., S. Firestein. The olfactory receptor gene superfamily of the mouse. *Nat Neurosci.*, 2002, Feb, Vol. 5, No 2, 124-133.
231. Zhao, H., L. Ivic, J. M. Otaki, M. Hashimoto, K. Mikoshiba, S. Firestein. Functional expression of a mammalian odorant receptor. *Science*, 1998, Jan 9, Vol. 279, No 5348, 237-242.
232. Zhao, H., S. Firestein, C. A. Greer. NADPH-diaphorase localization in the olfactory system. *Neuroreport.*, 1994, Vol. 6, No 1, 149-52.
233. Zhao, H., S. Firestein. Vertebrate odorant receptors. *Cell Mol Life Sci*, 1999, Nov 15, Vol. 56, No 78, 647-59.
234. Zozulya, Sergei, Fernando Echeverri, Trieu Nguyen. The human olfactory receptor repertoire. *Genome Biology*, 2001, Vol.2, No 6, 42-48.
235. Zucco, G. M. & Tressoldi, P.E. (1989). Hemispheric differences in odour recognition. *Cortex*, 25, 607-615.
236. Zufall, F., S. D. Munger. From odor and pheromone transduction to the organization of the sense of smell. *Trends Neurosci*, 2001, Apr, Vol. 24, No 4, 191-3.
237. Zufall, F., T. Leinders-Zufall. Identification of a long-lasting form of odor adaptation that depends on the carbon Monoxide/cGMP second-messenger system. *J. Neurosci.*, 1997, Apr 15, Vol. 17, No 8, 2703-2712.
238. Zufall, Frank, Trese Leinders-Zufall. The Cellular and Molecular Basis of Odor Adaptation. *Chem. Senses*, 2000, Vol. 25, 473-481.
239. Zwaardemaker, H. *Die physiologie des geruchs*. 1895, Leipzig: Engelmann.