

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ VIII-ТУБУЛИНА В ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦАХ ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ПОЛА ПРИ СТАРЕНИИ

Мальков А.А.^{1,2},
Прощина А.Е.¹,
Кривова Ю.С.¹,
Харламова А.С.¹,
Годовалова О.С.¹,
Гулимова В.И.¹,
Бучака А.С.¹,
Сонин Г.А.¹,
Грушецкая Е.О.¹,
Савельев С.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3, Россия)

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Мальков Артем Александрович
e-mail: i@aamalkov.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Многочисленные исследования связывают нарушения обоняния с ускоренным снижением когнитивных функций при нейродегенеративных заболеваниях, однако механизм участия в этих процессах первичного обонятельного центра, обонятельной луковицы, остается неясным. β III-тубулин является одним из наиболее часто применяемых нейрональных маркеров, но данные о его распределении в обонятельной луковице ограничены.

Цель работы. Провести анализ распределения β III-тубулина в обонятельных луковицах мужчин и женщин при старении.

Методы. Исследование выполнено на аутопсийном материале. Обонятельные луковицы получены от 10 мужчин и 14 женщин пожилого (60–74 года, $n = 11$) и старческого (75–89 лет, $n = 13$) возрастов. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ниссля и по Маллори для цитоархитектонического анализа. Иммуногистохимический анализ проводили с использованием первичных антител к нейронспецифическому β III-тубулину. Выполняли морфометрический и статистический анализ.

Результаты. Иммуногистохимическая реакция на β III-тубулин выявлена в основном в слое вхождения волокон обонятельного нерва и в клубочковом слое. Были выявлены половые различия: обнаружено значимое ($p = 0,006$) преобладание площади реакции на β III-тубулин на срезах обонятельных луковиц, полученных от женщин. Это совпадает с результатами исследований, показывающих, что у женщин в обонятельных луковицах почти в два раза больше нейронов, а способность к распознаванию запахов, как правило, лучше, чем у мужчин. Несмотря на тенденцию к уменьшению уровня β III-тубулина с возрастом, статистически значимых отличий не выявлено.

Заключение. Исследование выявило половую и возрастную изменчивость в распределении β III-тубулина в обонятельной луковице человека. Поэтому необходим обязательный учет этих факторов при проведении функциональной диагностики обоняния.

Ключевые слова: обонятельная луковица, клубочковый слой, β III-тубулин, старение, половая изменчивость

Статья поступила: 24.03.2026
Статья принята: 13.08.2026
Статья опубликована: 09.10.2026

Для цитирования: Мальков А.А., Прощина А.Е., Кривова Ю.С., Харламова А.С., Годовалова О.С., Гулимова В.И., Бучака А.С., Сонин Г.А., Грушецкая Е.О., Савельев С.В. Распределение β III-тубулина в обонятельных луковицах людей разного пола при старении. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(4): 126-135. doi: 10.29413/ABS.2026-11.4.13

BIII-TUBULIN DISTRIBUTION IN THE HUMAN OLFACTORY BULB: EFFECTS OF AGING AND SEX

Malkov A.A.^{1,2},
 Proshchina A.E.¹,
 Krivova Yu.S.¹,
 Kharlamova A.S.¹,
 Godovalova O.S.¹,
 Gulimova V.I.¹,
 Buchaka A.S.¹,
 Sonin G.A.¹,
 Grushetskaya E.O.¹,
 Saveliev S.V.¹

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research Center of Surgery (Tsyurupa str., 3, Moscow 117418, Russian Federation)

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Trubetskaya str., 8-2, Moscow 119048, Russian Federation)

Corresponding author:
Artyom A. Malkov
 e-mail: i@aamalkov.ru

ABSTRACT

Background. Numerous studies link olfactory impairment to accelerated cognitive decline in neurodegenerative diseases, yet the mechanism by which the olfactory bulb participates in these processes remains unclear. β III-tubulin is one of the most commonly used neuronal markers, but data on its distribution in the olfactory bulb are limited.

Aim. To analyze the distribution of β III-tubulin in the olfactory bulbs of men and women during aging.

Methods. The study was performed on autopsy material. Olfactory bulbs were obtained from 10 men and 14 women of elderly (60–74 years, $n = 11$) and senile (75–89 years $n = 13$) ages. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin, Nissl stain, and Mallory's trichrome for cytoarchitectonic analysis. Immunohistochemical analysis was performed using primary antibodies against neuron-specific β III-tubulin. Morphometric and statistical analyses were carried out.

Results. β III-tubulin immunoreactivity was mainly detected in the olfactory nerve fiber layer and the glomerular layer. Analysis of sex differences revealed a significant ($p = 0.006$) predominance of the β III-tubulin reaction area in olfactory bulb sections obtained from women. This aligns with research findings showing that women have nearly twice as many neurons in their olfactory bulbs and typically exhibit better odor identification ability compared to men. Despite a trend towards a decrease in β III-tubulin levels with age, no statistically significant differences were found.

Conclusion. The study revealed sex- and age-related variability in the distribution of β III-tubulin in the human olfactory bulb. Therefore, these factors should be taken into account when performing functional olfactory diagnostics.

Keywords: olfactory bulb, glomerular layer, β III-tubulin, aging, sex-related variability

Received: 24.03.2026

Accepted: 13.08.2026

Published: 09.10.2026

For citation: Malkov A.A., Proshchina A.E., Krivova Yu.S., Kharlamova A.S., Godovalova O.S., Gulimova V.I., Buchaka A.S., Sonin G.A., Grushetskaya E.O., Saveliev S.V. β III-tubulin distribution in the human olfactory bulb: effects of aging and sex. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(4): 126-135. doi: 10.29413/ABS.2026-11.4.13

ОБОСНОВАНИЕ

Многочисленные исследования связывают нарушение обоняния с ускоренным когнитивным снижением при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при болезни Альцгеймера (БА) и болезни Паркинсона (БП) [1–3]. БА и БП — социально-значимые заболевания, ассоциированные с возрастом. Большинство пациентов с БА (до двух третей) являются женщины, а БП диагностируется чаще у мужчин [4]. Важно отметить, что обе болезни в настоящее время неизлечимы. Однако при ранней диагностике развитие болезней можно замедлить, что критично для улучшения качества жизни пациентов и их близких.

В обонятельных луковицах (ОЛ) протекают первые этапы процесса обработки обонятельных стимулов, поскольку именно здесь аксоны рецепторных нейронов обонятельного эпителия взаимодействуют с более сложной функциональной сетью нейронов ОЛ. У человека ОЛ имеют четкую структурную организацию: в них выделяют 6 слоев [5]. Механизм участия этой части мозга в нейродегенеративных процессах остается неясным, а данные о половозрастных различиях в ОЛ ограничены.

ОЛ людей пожилого и старческого возраста, а также лиц с расстройствами обоняния часто демонстрируют отклонения от нормальной морфологической структуры: наблюдается прогрессирующее с возрастом уменьшение количества клубочков и митральных клеток, что влияет на толщину клубочкового слоя [6–9]. Было обнаружено, что количество митральных клеток снижается с возрастом примерно на 10 % за десятилетие. В ОЛ долгожителей (> 90 лет) обнаруживается менее 30 % от ожидаемого количества клубочков и митральных клеток [7]. Толщина слоев ОЛ также уменьшается с возрастом [9]. Большинство ранних исследований проведено с применением только методов гистологического окрашивания и требует уточнения на современном методическом уровне.

В актуальных работах ОЛ изучаются преимущественно в связи с развитием нейродегенеративных заболеваний. Одним из патологоанатомических признаков БА являются нейрофибриллярные клубки, которые часто обнаруживаются в структурах головного мозга, связанных с обонятельной функцией: в ОЛ, обонятельном тракте, энторинальной коре, переднем обонятельном ядре и миндалевидном теле. Количество нейрофибриллярных клубков в этих областях коррелирует с тяжестью деменции [1]. Есть также данные о том, что обонятельные центры являются одной из первых мишеней амилоидного перерождения в переднем мозге [10]. Целый ряд исследований связывает развитие нейродегенеративных заболеваний с нарушением формирования микротрубочек [11]. Белок микротрубочек β III-тубулин — это ключевой маркер развивающихся и зрелых нейронов в нервной системе, включая ОЛ. Его обнаружение говорит о нейронной дифференцировке и используется для идентификации новых, молодых и развивающихся нейронов в ОЛ на животных

моделях [12]. Роль тубулина в развитии деменции активно изучается. Предполагается, что снижение уровня или функциональности этого белка — один из ключевых механизмов, ведущих к гибели нейронов и потере памяти [13]. В недавнем исследовании подтверждено значительное снижение экспрессии генов, кодирующих специфические формы β -тубулина в мозге пациентов с БА. Это снижение коррелирует с формированием нейрофибриллярных клубков и результатами когнитивных тестов [14]. Показано, что тубулин играет активную защитную роль, предотвращая образование агрегатов белков тау и альфа-синуклеина. Считается, что при старении в отсутствие нейродегенеративных заболеваний уровень тубулина в клетках головного мозга сохраняется. Исследования на животных моделях (мыши) показывают, что содержание тубулина и скорость его синтеза остаются стабильными у старых особей [15, 16]. Тем не менее, данные о распределении β III-тубулина в головном мозге и, в частности, в ОЛ человека, при старении в отсутствие нейродегенеративных заболеваний ограничены.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы было провести анализ распределения нейронального маркера β III-тубулина в обонятельных луковицах людей разного пола при старении.

МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено на аутопсийном материале из коллекции лаборатории развития нервной системы научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». Материал был собран в 2007–2008 гг. Все процедуры, связанные со сбором и использованием биологических образцов, осуществлялись в строгом соответствии с действовавшими на момент сбора материала требованиями российского законодательства и Хельсинкской декларации, а также одобрены этическим комитетом (протокол No 3А от 17.01.2006 г.). Возможность проведения исследований на материале коллекции была повторно одобрена локальным этическим комитетом Института морфологии человека (протокол № 33 (9) от 7 февраля 2022 г.).

Всего было исследовано 24 ОЛ, полученных от 10 мужчин и 14 женщин пожилого (60–74 года, $n = 11$) и старческого (75–89 лет, $n = 13$) возрастов, при жизни не страдавших от нейродегенеративных заболеваний (табл. 1).

Фрагменты нижней части переднего мозга, содержащие ОЛ, были зафиксированы методом погружения в 10 % нейтральный забуференный формалин (рН 7,0–7,4). Правые ОЛ отделяли, проводили дегидратацию в спиртах возрастающей концентрации и последующую отмывку в диоксане. Затем их целиком заливали

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ОБРАЗЦОВ

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE SAMPLES

Порядковый номер	Возраст, лет	Причина смерти	Пол, м/ж
1	60	постгеморрагическая анемия, кровотечение из вен пищевода, мелкоузловой цирроз печени	ж
2	60	острая сердечно-сосудистая недостаточность, острый трансмуральный инфаркт миокарда	ж
3	68	разрыв хронической аневризмы сердца	м
4	68	атеросклеротическая гангрена нижней конечности, острый инфаркт миокарда	м
5	69	ревматический стеноз митрального клапана с тромбоэмболическим синдромом	ж
6	69	сердечно-сосудистая недостаточность, мелкоочаговый диффузный кардиосклероз	м
7	70	рак прямой кишки с метастазами, раковая интоксикация	ж
8	70	отек головного мозга, ишемический инфаркт головного мозга	ж
9	70	рак желудка с метастазами, раковая интоксикация, ишемический инфаркт головного мозга	ж
10	71	рак прямой кишки, раковая интоксикация	м
11	73	печеночно-почечная недостаточность, мелкоузловой цирроз печени	ж
12	75	острая сердечно-сосудистая недостаточность, повторный инфаркт миокарда	м
13	75	внутрибрюшинное кровотечение из некротизированного узла печени, микро-макроузловой цирроз печени	м
14	75	гнойная интоксикация, абседирующая пневмония	ж
15	76	отек головного мозга, смешанный инфаркт головного мозга	ж
16	77	отек головного мозга, опухоль мозжечка с распадом	м
17	78	отек головного мозга, постинфарктная киста головного мозга	ж
18	78	отек головного мозга, геморрагический инфаркт головного мозга	ж
19	78	отек головного мозга, ишемический инфаркт головного мозга	ж
20	78	отек головного мозга, ишемический инфаркт головного мозга	м
21	79	лейкозная интоксикация, хронический лимфолейкоз	м
22	79	сердечнососудистая недостаточность, повторный инфаркт миокарда	ж
23	79	рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, мелкоочаговый кардиосклероз	ж
24	81	отек головного мозга, правосторонняя нижнедолевая пневмония	м

в парафин и получали фронтальные серийные срезы толщиной 5 и 10 мкм. Срезы монтировали на предметные стекла. Для обзорных целей срезы из средней части луковицы окрашивали гистологическими методами: крезиловым фиолетовым по Ниссля, гематоксилином и эозином и по Маллори.

Иммуногистохимический анализ проводили с использованием первичных антител к нейронспецифическому βIII-тубулину (Abcam, Великобритания) в разведении 1:200. Окраска препаратов проводилась в соответствии с предварительно отработанным протоколом на тестовых срезах.

Для иммуногистохимического исследования срезы депарафинизировали, регидратировали, для демаскирования антигенов обрабатывали кипячением в цитратном буфере (pH 6,0; DiaGene, Россия) в течение 10 минут и инкубировали с первичными антителами,

разведенными в 0,01 М фосфатно-солевом буфере (PBS, pH 7,3–7,5; Biolot, Санкт-Петербург, Россия) в течение двух часов при температуре 37°C. Визуализацию проводили с использованием системы детекции Histofine (Nichirei, Япония) согласно рекомендациям производителя.

В качестве негативного контроля во всех случаях использовали реакции с заменой первичных антител на PBS (0,01 М фосфатный буфер pH 7.3–7.5). Во всех контрольных срезах неспецифическое окрашивание отсутствовало.

В целом, при разработке протокола мы ориентировались на уже описанные ИГХ протоколы окраски ОЛ антителами к βIII-тубулину [17].

Препараты анализировали на полноразмерных цифровых изображениях после сканирования на модифицированном комплексе МЕКОС-Ц2 на базе

микроскопа Axiolmager A1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении объектива 20× и гистосканере KF-Pro-120 (KF-Bio, Китай). Морфометрический анализ выполняли в программе ImageJ 1.54r (NIH). Для морфометрического анализа распределения β III-тубулина измеряли площадь иммуногистохимической реакции относительно площади всего среза: за позитивную реакцию принимали все окрашенные пиксели в диапазоне от 100 до 256 (256 градаций яркости 8-битного изображения, где 0 – белый, 255 – черный), что позволяло вычесть фоновое окрашивание.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10 (Statsoft, Inc.) с применением непараметрических методов, что было обусловлено маленькой выборкой и различным числом наблюдений в группах (данные не были распределены нормальным образом). Для сравнения двух независимых групп использовали метод Манна – Уитни, при комплексном анализе половозрастных отличий применяли метод Краскела – Уоллиса ANOVA с последующей поправкой на множественные сравнения. Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3). Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$. Для оценки величины эффекта использовали рангово-бисериальный коэффициент корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ цитоархитектоники обонятельных лукович показал их типичное строение – наличие шести слоев (рис. 1А). Реакция на β III-тубулин выявлена в основном в слое вхождения волокон обонятельного нерва и в клубочковом слое (рис. 1Б, В), при этом специфическое окрашивание наблюдалось непосредственно в нервных волокнах и мелких клетках в клубочках. Только в одном из исследованных образцов слабая реакция была обнаружена в гранулярном слое.

Между образцами обнаружена большая изменчивость как в интенсивности иммуногистохимической реакции, так и в размерах и количестве клубочков. Множественное сравнение выявило значимые различия в реакции на β III-тубулин только между группами пожилых женщин и мужчин старческого возраста ($p = 0,01$). При этом обнаружена тенденция к уменьшению площади реакции на нейронспецифический тубулин как при старении, так и в зависимости от пола (рис. 1Г). Чтобы оценить вклад этих факторов по отдельности был проведен дополнительный анализ.

При старении была выявлена тенденция к снижению площади реакции. Вклад принадлежности к возрастной группе пациентов оказался на грани статистической значимости $p = 0,055$, и характеризовался средним эффектом ($r = 0,39$) (рис. 1Д).

При анализе половых различий было выявлено статистически значимое ($p = 0,006$) преобладание площади реакции на β III-тубулин на срезах ОЛ, полученных от женщин (рис. 1Е). Стоит заметить, что вклад эффекта

этого параметра, в отличие от предыдущего, был большим ($r = 0,56$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом ряде работ показано, что в пожилом и старческом возрасте происходит ухудшение обоняния. Возраст является самым значимым фактором, влияющим на снижение обоняния у здоровых взрослых людей, и оказывает гораздо большее влияние, чем курение [2]. В возрасте от 65 до 80 лет обоняние резко ухудшается, и около половины пациентов жалуется на его потерю. После 80 лет проблемы с обонянием отмечают 75 % пожилых людей. Со старением также связано уменьшение объема обонятельных лукович на 13–15 %; уменьшение обонятельных волокон на 1 % в год и уменьшение количества и диаметра клубочков примерно на 10 % в десятилетие [1, 18]. Помимо этого, с возрастом, в областях, связанных с обонянием, появляются изменения, характерные для БА (образуются нейрофибриллярные клубки и сенильные бляшки) [9]. Эти изменения также могут способствовать возрастной потере обоняния. Таким образом, мы считаем, что обнаруженная нами тенденция к снижению уровня β III-тубулина при старении соответствует данным литературы о дегенеративных изменениях в ОЛ с возрастом и маскируется в нашем исследовании небольшим объемом выборки.

При этом ОЛ — одна из немногих зон мозга взрослых млекопитающих, где постоянно образуются новые нейроны. β III-тубулин является важным индикатором нейрогенеза [12]. Согласно исследованию, проведенному на ОЛ взрослых людей в возрасте от 19 до 69 лет, реакция на β III-тубулин обнаруживается в дифференцирующихся клетках в двух основных слоях, где происходит образование новых нейронов (нейрогенез), показанное на животных моделях [17]. Это гранулярный и клубочковый слои. В клубочковом слое при помощи этого маркера в основном выявлялись периклубочковые интернейроны. Эти клетки часто также содержали глутаматдекарбоксилазу (ГАМК-ергические нейроны) или тирозингидроксилазу (дофаминергические нейроны). В гранулярном слое меченые нейроны были зернистыми клетками, которые также являются интернейронами и часто имеют ГАМК-ергический фенотип. В этом исследовании авторы рассматривали β III-тубулин как маркер ранней дифференцировки нейронов. Вместе с ним в клетках обнаруживались маркеры пролиферации (Ki-67), что подтверждало гипотезу о возможности нейрогенеза в ОЛ взрослых людей. В других слоях реакция на β III-тубулин отсутствовала. Эти слои не рассматриваются также как зоны взрослого нейрогенеза и на животных моделях.

В проведенном нами исследовании четкая реакция на β III-тубулин была выявлена в слое вхождения обонятельных волокон и в клубочках. Мы полагаем, что β III-тубулин + структуры были преимущественно аксонами нейронов обонятельного эпителия, которые,

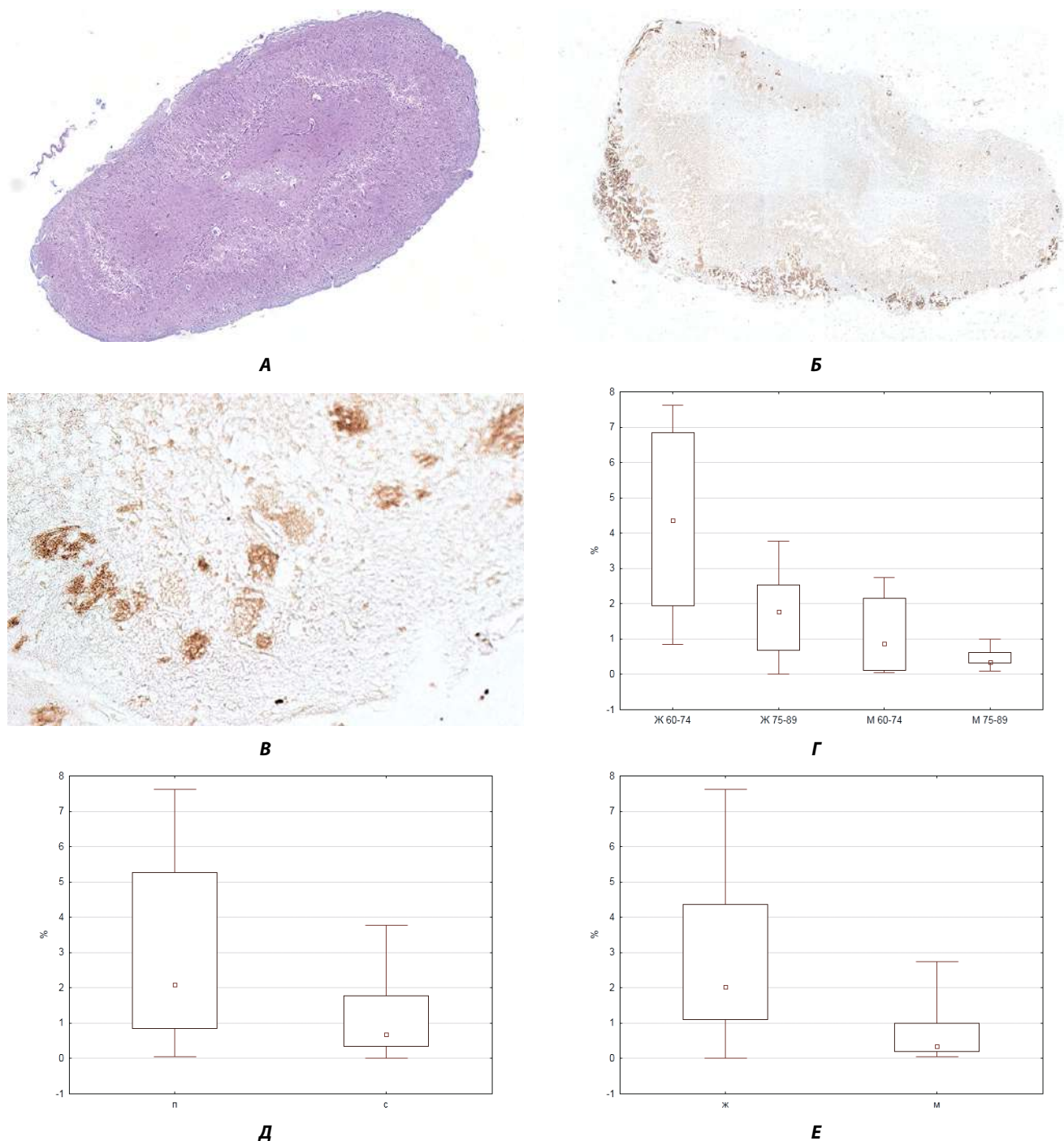


РИС. 1.

А, Б – обзорные микрофотографии обонятельных луковиц человека. Видна слоистая структура луковиц: А – окрашивание по Маллори (видна слоистая структура обонятельной луковицы), женщина, 78 лет; Б – иммуногистохимическая реакция на βIII-тубулин, женщина, 69 лет; В – увеличенный фрагмент скана, иммуногистохимическая реакция на βIII-тубулин в клубочках, женщина, 60 лет; Г, Д, Е – диаграммы, показывающие процентное соотношение площади позитивной иммуногистохимической реакции на βIII-тубулин к площади среза: Г – у женщин пожилого (Ж 60–74) и старческого (Ж 75–89) возрастов и мужчин пожилого (М 60–74) и старческого (М 75–89) возрастов; Д – у людей пожилого (п) и старческого (с) возраста без учета пола; Е – у женщин (ж) и мужчин (м) в возрасте после 60 лет.

FIG. 1.

А, Б – overview photomicrographs of the human olfactory bulbs. The layered structure of the bulbs is visible: А – Mallory stain, female, 78 years; Б – immunohistochemical reaction for βIII-tubulin, female, 69 years; В – enlarged scan fragment showing immunohistochemical reaction for βIII-tubulin in the glomeruli, female, 60 years; Г, Д, Е – diagrams showing the percentage ratio of the area with positive immunohistochemical reaction for βIII-tubulin relative to the section area: Г – in elderly females (F 60–74) and senile females (F 75–89), and elderly males (M 60–74) and senile males (M 75–89); Д – in elderly (e) and senile (s) individuals, regardless of sex; Е – in females (f) and males (m) aged over 60 years.

как известно, обладают уникальной способностью к обновлению в течение всей жизни [2, 19, 20]. Продолжительность жизни обонятельных рецепторных клеток составляет 30–60 дней. Поврежденные обонятельные рецепторные клетки заменяются новыми, дифференцирующимися из базальных стволовых клеток. Однако не все рецепторные клетки могут быть заменены в течение жизни, что приводит к ухудшению обоняния с возрастом [1, 21]. В гранулярном слое нами была выявлена положительная реакция на β III-тубулин только в одном образце. Это отличается от данных, полученных ранее Bédard A и Parent A [17]. Возможно, это связано с тем, что средний возраст в исследованной нами выборке был больше, чем в приведенном выше исследовании. Еще одним объяснением может служить разница в примененных антителах. С другой стороны, в целом ряде работ показано, что в отличие от других млекопитающих, нейрогенез непосредственно в ОЛ человека не доказан, несмотря на некоторые косвенные свидетельства его существования [2, 18].

В результате нашего исследования также впервые показано, что у женщин площадь реакции на β III-тубулин в ОЛ была статистически значимо выше, чем у мужчин (в среднем превышала в 2 раза). Ключевое исследование [18], касающееся этого вопроса, обнаружило фундаментальные различия в ОЛ мужчин и женщин. В ходе этого исследования проведен количественный анализ клеточного состава ОЛ женщин после завершения репродуктивного периода (в возрасте более 55 лет), который выявил, что общее количество клеток нервной ткани, как нейронов, так и глиальных клеток, у женщин выше, чем у мужчин. Показано, что у женщин в ОЛ почти в два раза больше нейронов. Поскольку нейроны — основные клетки, экспрессирующие β III-тубулин, ожидаемо, что и общая реакция на этот маркер будет выше у женщин, что было подтверждено в проведенной нами работе. Тем не менее, как уже было указано выше, мы считаем, что в первую очередь реакция на β III-тубулин была нами обнаружена не в нейронах самой ОЛ, а в отростках сенсорных нейронов обонятельного эпителия. К сожалению, точных данных о количественных половых различиях в строении обонятельного эпителия в доступных источниках литературы нам обнаружить не удалось, однако данные о различиях в восприятии ольфакторных сигналов между мужчинами и женщинами находят постоянное подтверждение [22].

По данным литературы, пик остроты обоняния у обоих полов приходится на четвертый десяток лет, после чего она заметно снижается. Исследования, посвященные старению обонятельной системы человека, показали, что женщины во всех возрастных группах лучше распознают запахи, чем мужчины. Поскольку превосходство женщин в способности различать запахи сохраняется и после менопаузы, его биологическая обусловленность должна зависеть не только от гормонального фона [18]. Таким образом, ОЛ может быть местом обонятельной специализации у женщин, которая объясняет описанную выше увеличенную

способность различать запахи. Однако неизвестно, является ли большее количество клеток в ОЛ женщин врожденным или приобретенным в постнатальном периоде. Более того, известно, что гипосмия является продромальным симптомом, а мужской пол — фактором риска, повышающим вероятность развития БП. ОЛ часто упоминается как место, где в первую очередь проявляется α -синуклеинопатия. В недавнем исследовании в ОЛ показано усиление нейродегенерации и микроглиоза у лиц мужского пола при болезни Паркинсона. Авторы этой работы предполагают, что ОЛ, с точки зрения коннектомики, являются фундаментальным «хабом» для поиска биомаркеров этого заболевания [23].

В современной литературе нарушение обоняния предлагают рассматривать как потенциальный инструмент когнитивного скрининга, а пациентам с длительной ольфакторной дисфункцией рекомендуется проходить соответствующую диагностику [24]. В целом, наши данные согласуются с результатами других авторов и подтверждают, что обонятельная функция зависит от пола [18, 25] и возраста [1, 2, 26], что требует обязательного учета этих факторов при проведении функционального тестирования. Однако необходимо отметить, что патогенез обонятельной дисфункции является мультифакторным: свой вклад помимо пола и возраста могут вносить генетические факторы, перенесенные заболевания (в том числе инфекционные), стиль жизни (включая питание, курение и т.д.), травматические повреждения и медицинские процедуры [27–29].

Поэтому одним из важнейших ограничений нашего исследования является принципиальная невозможность сбора полного анамнеза пациентов. Тем не менее, важно отметить, что сбор материала проходил до пандемии COVID-19, что, по крайней мере, убирает необходимость учитывать дополнительно и этот фактор, так как одним из ведущих признаков этого заболевания является длительное нарушение обонятельной функции. В связи с этим встает также вопрос о степени сохранности аутопсийного материала, однако показано, что белки цитоскелета сохраняют свою способность к иммуногистохимической реакции на протяжении более 55 лет [30]. Другим очевидным ограничением является относительно небольшая выборка, что является общей проблемой проведения морфологических исследований.

Тем не менее, несмотря на большую индивидуальную изменчивость, нам удалось получить новые данные о распределении β III-тубулина в ОЛ человека в зависимости от пола и возраста. При этом многие вопросы остаются без ответа. Среди них наиболее важным является, где проходит граница между изменениями обоняния, связанными со старением и полом, и изменениями, вызванными нейродегенеративными заболеваниями. Для прояснения этих вопросов необходимы дополнительные исследования, в том числе посвященные морфологическим особенностям ОЛ в норме и при развитии БА и БП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование распределения β III-тубулина подтвердило возрастную нейродегенерацию обонятельных лукович и выявило половую вариабельность их структуры. Это говорит о необходимости учета этих факторов в функциональной диагностике обоняния. Распределение β III-тубулина в обонятельной луковиче человека может являться индикатором морфологического субстрата для распознавания запахов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания FURG-2025-0031 с использованием благотворительного пожертвования ООО «Компания Хеликон».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dan X, Wechter N, Gray S, Mohanty JG, Croteau DL, Bohr VA. Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev.* 2021; 70: 101416. doi: 10.1016/j.arr.2021.101416
2. Doty RL. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *The Lancet Neurology.* 2017; 16(6): 478–488. doi: 10.1016/s1474-4422(17)30123-0
3. Морозова С.В., Савватеева Д.М. Обонятельные расстройства у пациентов с нейродегенеративными и психическими заболеваниями. *Русский медицинский журнал.* 2014; 9: 673. [Morozova SV, Savvateeva DM. Olfactory disorders in patients with neurodegenerative and mental diseases. *Russian Medical Journal.* 2014; 9: 673 (In Russ.)].
4. Mak E, Fought AJ, Wiste HJ, Przybelski SA, Reid RI, Schwarz CG, et al. Sex-Specific Associations of α -Synuclein Pathology with Tau Accumulation. *JAMA Netw Open.* 2026; 9(3): e260461. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2026.0461
5. Kharlamova AS, Godovalova OS, Otylga EG, Proshchina AE. Primary and secondary olfactory centres in human ontogeny. *Neurosci Res.* 2023; 190: 1–16. doi: 10.1016/j.neures.2022.12.005
6. Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA. Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *Anat Rec.* 1987; 218(1): 73–87. doi: 10.1002/ar.1092180112
7. Meisami E, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP. Human olfactory bulb: aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb. *Ann N Y Acad Sci.* 1998; 855: 708–715. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10649.x
8. Sama-ul-Haq, Tahir M, Lone KP. Age and gender-related differences in mitral cells of olfactory bulb. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008; 18(11): 669–673.
9. Kovács T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev.* 2004; 3(2): 215–232. doi: 10.1016/j.arr.2003.10.003
10. Son G, Jahanshahi A, Yoo SJ, Boonstra JT, Hopkins DA, Steinbusch HWM, et al. Olfactory neuropathology in Alzheimer's disease: a sign of ongoing neurodegeneration. *BMB Rep.* 2021; 54(6): 295–304. doi: 10.5483/BMBRep.2021.54.6.055
11. Shoff TA, Derbez-Morin M, Cai P, Julian RR. The microtubule nexus linking amyloid beta and tau: A simple and unifying theory for the underlying cause of Alzheimer's disease. *PNAS Nexus.* 2026; 5(3): pgag034. doi: 10.1093/pnasnexus/pgag034
12. Lee VM, Pixley SK. Age and differentiation-related differences in neuron-specific tubulin immunostaining of olfactory sensory neurons. *Brain Res Dev Brain Res.* 1994; 83(2): 209–215. doi: 10.1016/0165-3806(94)00139-1
13. Santiago-Mujika E, Luthi-Carter R, Giorgini F, Mukaetova-Ladinska EB. Tubulin Isotypes and Posttranslational Modifications in Vascular Dementia and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Rep.* 2022; 6(1): 739–748. doi: 10.3233/ADR-220068
14. Lucas L, Tsoi PS, Quan MD, Choi KJ, Ferreon JC, Ferreon ACM. Tubulin transforms Tau and α -synuclein condensates from pathological to physiological. *Nat Commun.* 2026; 17(1): 3362. doi: 10.1038/s41467-026-69618-3
15. von Hungen K, Chin RC, Baxter CF. Brain tubulin microheterogeneity in the mouse during development and aging. *J Neurochem.* 1981; 37(2): 511–514. doi: 10.1111/j.1471-4159.1981.tb00485.x
16. Santiago-Mujika E, Luthi-Carter R, Giorgini F, Kalaria RN, Mukaetova-Ladinska EB. Tubulin and Tubulin Posttranslational Modifications in Alzheimer's disease and Vascular Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13: 730107. doi: 10.3389/fnagi.2021.730107
17. Bédard A, Parent A. Evidence of newly generated neurons in the human olfactory bulb. *Brain Res Dev Brain Res.* 2004; 151(1–2): 159–168. doi: 10.1016/j.devbrainres.2004.03.021
18. Oliveira-Pinto AV, Santos RM, Coutinho RA, Oliveira LM, Santos GB, Alho AT, et al. Sexual dimorphism in the human olfactory bulb: females have more neurons and glial cells than males. *PLoS One.* 2014; 9(11): e111733. doi: 10.1371/journal.pone.0111733
19. Durante MA, Kurtenbach S, Sargi ZB, Harbour JW, Choi R, Kurtenbach S, et al. Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans. *Nat Neurosci.* 2020; 23(3): 323–326. doi: 10.1038/s41593-020-0587-9
20. Kunkhyen T, Brechbill TR, Berg SPR, Pothuri P, Rangel AN, Gupta A, et al. Cell type- and layer-specific plasticity of olfactory bulb interneurons following olfactory sensory neuron ablation. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 17771. doi: 10.1038/s41598-024-68649-4
21. Fitzek M, Patel PK, Solomon PD, Lin B, Hummel T, Schwob JE, et al. Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *J Comp Neurol.* 2022; 530(12): 2154–2175. doi: 10.1002/cne.25325

22. Sorokowski P, Karwowski M, Misiak M, Marczak MK, Dziekan M, Hummel T, et al. Sex Differences in Human Olfaction: A Meta-Analysis. *Front Psychol.* 2019; 10: 242. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00242
23. Flores-Cuadrado A, Saiz-Sanchez D, Mohedano-Moriano A, Lamas-Cenfor E, Leon-Olmo V, Martinez-Marcos A, et al. Astroglial and sexually dimorphic neurodegeneration and microglial in the olfactory bulb in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021; 7(1): 11. doi: 10.1038/s41531-020-00154-7
24. Yeo BSY, Song HJMD, Tan BKJ, Suresh A, Ho OTW, Chan JH, et al. Olfactory Impairment and Incident Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2025; 15(12): 1347–1358. doi: 10.1002/alr.23635
25. Liu Q, Chen B, Wang Q, Xu D, Yang M, Lin G, et al. Sex differences in the relationship between olfactory and cognitive impairment among subjects with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Biol Sex Differ.* 2025; 16(1): 12. doi: 10.1186/s13293-025-00691-x
26. Kamath V, Senjem ML, Spychalla AJ, Chen H, Palta P, Mosley TH, et al. The Neuroanatomic Correlates of Olfactory Identification Impairment in Healthy Older Adults and in Persons with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2022; 89(1): 233–245. doi: 10.3233/JAD-220228
27. Fatuzzo I, Niccolini GF, Zoccali F, Cavalcanti L, Bellizzi MG, Riccardi G, et al. Neurons, Nose, and Neurodegenerative Diseases: Olfactory Function and Cognitive Impairment. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(3): 2117. doi: 10.3390/ijms24032117
28. Prem B, Liu DT, Boehme K, Maurer MT, Renner B, Mueller CA. Factors Associated with Persisting Olfactory Dysfunction After COVID-19. *Clin Otolaryngol.* 2025; 50(1): 53–61. doi: 10.1111/coa.14233
29. Knight JE, Yoneda T, Lewis NA, Muniz-Terrera G, Bennett DA, Piccinin AM. Transitions between Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Mortality: The Importance of Olfaction. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci.* 2023; 78(7): 1284–1291. doi: 10.1093/gerona/glad001
30. Grillo F, Bruzzone M, Pigozzi S, Prosapio S, Migliora P, Fiocca R, et al. Immunohistochemistry on old archival paraffin blocks: is there an expiry date? *J Clin Pathol.* 2017; 70(11): 988–993. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204387

Сведения об авторах

Мальков Артем Александрович – лаборант-исследователь лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; студент 5 курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: i@aamalkov.ru, <https://orcid.org/0009-0006-8047-7336>

Прошина Александра Евгеньевна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: proshchina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0515-8275>

Кривова Юлия Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: homulkina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9692-3616>

Харламова Анастасия Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: grossulyar@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1163-4132>

Годовалова Ольга Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: asinello@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9285-7241>

Гулимова Виктория Игоревна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: gulimova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7997-8161>

Бучака Антон Сергеевич – исполняющий обязанности руководителя референс-центра инфекционной и вирусной онкопатологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: abpa062@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3580-1492>

Сонин Глеб Александрович – младший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: glebs0nin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6844-700X>

Грушецкая Евгения Олеговна – лаборант-исследователь лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: 050101j@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9196-4888>

Савельев Сергей Вячеславович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией развития нервной системы НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; e-mail: braincase@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6595-5305>

Information about the authors

Artyom A. Malkov – Laboratory Assistant, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research Centre of Surgery; student of the 5th graduate year I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); e-mail i@aamalkov.ru, <https://orcid.org/0009-0006-8047-7336>

- Alexandra E. Proshchina** – Dr. Sci. (Biol.), assistant professor, leading researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research Centre of Surgery; e-mail: proshchina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0515-8275>
- Yuliya S. Krivova** – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research Centre of Surgery; e-mail: homulkina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9692-3616>
- Anastasia S. Kharlamova** – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research Centre of Surgery; e-mail: grossulyar@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1163-4132>
- Olga S. Godovalova** – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research Centre of Surgery; e-mail: asinello@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9285-7241>
- Victoria I. Gulimova** – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research Centre of Surgery; e-mail: gulimova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7997-8161>
- Anton S. Buchaka** – acting leader, Reference Center for Infectious and Viral Oncopathology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research Centre of Surgery; e-mail: abpao62@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3580-1492>
- Gleb A. Sonin** – junior researcher, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research Centre of Surgery; e-mail: glebs0nin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6844-700X>
- Evgenia O. Grushetskaya** – laboratory assistant, Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research Centre of Surgery; e-mail: 050101j@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-9196-4888>
- Sergey V. Saveliev** – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory of Nervous System Development, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research Centre of Surgery; e-mail: braincase@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6595-5305>

Статья опубликована в рамках VII Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ В МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ», 22–24 июня 2026 г.