

УДК 571.27

**ВЛИЯНИЕ HLA-DRB1 НА ЖЕНСКИЕ СУБЪЕКТИВНЫЕ ОЦЕНКИ
ЗАПАХОВОЙ ПРИВЛЕКАТЕЛЬНОСТИ ЮНОШЕЙ***А. А. Могиліна, А. В. Шабалдин, Н. А. Литвинова, В. И. Иванов, Л. В. Акинчина***HLA DRB1 INFLUENCE ON FEMALE SUBJECTIVE EVALUATION OF YOUNG MEN ODOR***A. A. Mogilina, A. V. Shabaldin, N. A. Litvinova, V. I. Ivanov, L. V. Akinchina*

Ольфакторное тестирование проведено в группе неженатых студентов-добровольцев. Донорами запаха были 48 юношей, а реципиентами запаха – 19 девушек. Образцы пота собирались по методу, описанному М. П. Мошкиным (2009). HLA-DRB1-типирование было проведено у всех молодых людей. Исследование показало, что особенности ольфакторной оценки женщинами мужчин связаны с генотипом мужчин и фазой овариального цикла женщин. Отрицательные ольфакторные оценки связаны с женским HLA-DRB1*04 и мужским HLA-DRB1*15 аллелями, ассоциированными с иммунопатологией.

Olfactory testing is organized in group unmarried students volunteer. The donors of the scent were 48 youths, but recipients of the scent – 19 girls. The samples of the perspiration were collecting by method described by Moshkin M. P. (2009). All young people were typed for their HLA-DRB1. The study has shown that particularities of olfactory estimations woman mans are connected with man's genotype and woman's ovulatory phase. The negative olfactory assessment are connected with combination feminine HLA-DRB1*04 and male HLA-DRB1*15 associated with immunopathology.

Ключевые слова: ольфакторный отбор, HLA-DRB1, ассортативность.

Keywords: olfactory selection, HLA-DRB1, assortative mating.

Модельные эксперименты на инбредных и конгенных линиях мышей доказали связь половых предпочтений с главным комплексом гистосовместимости (Н-2), в частности, было показано, что при скрещивании животных превалировал выбор неродственных Н-2 гаплотипов [1]. С позиции популяционной генетики, такой отбор целесообразен, так как именно гетерозиготный по генам Н-2 организм идентифицирует более широкий диапазон антигенов и поэтому обладает эффективной иммунной защитой [2].

В экспериментах на животных доказана роль запаха предпочтения при половом отборе по Н-2 [1, 3]. В работе Thomas выдвинута гипотеза о возможной роли главного комплекса гистосовместимости (МНС) у животных в формировании индивидуального запаха особей [4], которая впоследствии была подтверждена Yamazaki с соавт. [1, 5]. Более того, высказано предположение, что ведущая роль МНС в иммунном ответе имеет вторичное эволюционное значение [6], первично, эти молекулы участвовали в виде рецепторов для хемокоммуникационных взаимодействий у живых систем [4].

У человека, при выборе полового партнера доминируют зрительные и слуховые формы общения, но обонятельные сигналы продолжают оказывать определенное влияние на физиологическое состояние людей [7]. Wedekind С. (1995) в ольфакторных экспериментах, выполненных на студентах, выявил, что предпочтения донорских запахов отрицательно коррелируют со степенью схожести их антигенов главного комплекса гистосовместимости [8]. В последующих работах этого автора (1997) было показано, что ольфакторные оценки лежат в основе комбинации генотипов HLA-доноров и реципиентов запаха [9]. И наконец, в последних исследованиях (Wedekind С., 2007) было обнаружено, что профессиональные парфюмеры могут различать ольфак-

торные особенности (острый, болотный, кислый, цветочный запахи) отдельных HLA-генотипов [10]. Тем самым эта серия исследований достаточно наглядно показала значимость запаха распознавания в ассортативности по HLA, оставив лишь единственный вопрос: влияет ли индивидуальный запах на брачный выбор у человека, а значит, и на селекцию HLA.

Работы, проведенные Carol Ober в закрытой секте Хаттеритов, выявили наличие дисассортативности по HLA в брачном выборе [11], хотя в других популяциях с табу на инцест отклонений от ожидаемых частот с общими аллелями HLA в семейной паре не обнаружено [12, 13]. Ранее проведенное исследование ассортативности по локусу HLA-DR в супружеских парах показало, что в семьях гомологичные HLA-DR встречаются реже случайного комбинирования [14], что по своей сути аналогично вышеописанным модельным экспериментам на грызунах.

Поэтому, по аналогии с ольфакторным половым предпочтением у животных, ольфакторные сигналы у людей могут определять и сексуальный выбор. Учитывая этот факт, предполагаем наличие селекции HLA на предадаптивном этапе раннего онтогенеза, которая будет влиять на эффективность антиксенобиотической защиты в последующих поколениях.

Исходя из этого, целью настоящего исследования было изучение влияния ольфакторного выбора на комбинирование HLA-DRB1 аллелей среди неродственных доноров г. Кемерово, с оценкой их риска в развитии иммунопатологии.

Сбор материала для ольфакторного тестирования проведен в 2006 – 2007 гг. на базе Кемеровского государственного университета. Донорами запаха явились юноши (n = 48) в возрасте 17 – 20 лет, реципиентами – девушки (n = 19) в возрасте 19 – 21 года. Все студенты принимали участие в экспе-

риментах добровольно. Согласно данным ежегодного медицинского осмотра, всех их можно было отнести к категории условно здоровых людей. Участники эксперимента не пользовались гормональными контрацептивами, по крайней мере, в течение 3-х месяцев до его начала.

Образцы пота юношей собирали из подмышечной впадины. При выборе области тела для сбора пота исходили из современных представлений о ведущей роли подмышечной впадины в формировании хемосигналов у человека [15, 16]. За 3 суток до взятия запаховых образцов участников просили воздержаться от употребления пищи, содержащей чеснок, острые соусы и другие, сильно пахнущие специи, а также не пользоваться парфюмерией, дезодорантами и ароматизированными гелями для душа. Утром перед посещением лаборатории для сбора образцов пота обследуемые принимали душ и надевали чистое белье.

При сборе проб использовали протоколы, описанные в работах других авторов [17, 18]. Участникам эксперимента выдавали чистые белые хлопчатобумажные футболки (T-short), у которых в области подмышечных впадин были пришиты фильтровальные диски площадью около 15 см². Сотрудник, обеспечивающий эту часть эксперимента, пришивал диски хлопчатобумажными нитками, будучи в разовых полиэтиленовых перчатках (фирма «Grifon»), белом халате и двухслойной медицинской маске. Затем футболку помещали в чистый герметично закрытый пакет. Обследуемые сами вскрывали пакеты и надевали футболки так, чтобы фильтровальные диски плотно прилегали к телу. Каждому пакету с футболкой был присвоен соответствующий номер, который в дальнейшем соответствовал номеру донора. В течение 60 минут юноши находились в этих футболках, затем их снимали и помещали в индивидуальные пакеты.

Перед вскрытием каждого пакета сотрудник обрабатывал перчатки, пинцет и ножницы 96 %-м спиртом, ждал высыхания, затем вскрывал пакет. При срезах он держал фильтровальные диски пинцетом и, не прикасаясь к диску руками, помещал его в чистый сухой стеклянный флакон (20 мл), который плотно закрывал обернутой в алюминиевую фольгу резиновой пробкой. Флаконы хранили в холодильнике при -20°C [15]. Все работы с запаховыми пробами выполняли в разовых полиэтиленовых перчатках и медицинских масках. За 3 дня до этих работ исследователи не пользовались парфюмерией, дезодорантами и ароматизированными гелями для душа.

Субъективная оценка запаха юношей была выполнена 19 девушками двукратно в разные фазы менструального цикла. Для определения физиологического состояния участниц эксперимента в момент исследования они вели в течение 3-х месяцев до начала тестирования календари, фиксирующие продолжительность индивидуального менструального цикла. Рецептивной фазой считали середину менструального цикла плюс-минус 3 дня [19]. За

3 дня до тестирования девушек просили отказаться от использования парфюмерии.

Пробы тестировали в предварительно проветренном помещении общей площадью 24 м², в котором находились только реципиент запаховых проб и исследователь, который, как и реципиент, не использовал парфюмерию в течение 3-х дней до проведения тестов.

Пробы с образцами пота, извлеченные из холодильника, доводили до комнатной температуры (22 – 24°C). Во время тестирования экспериментатор оставался на дистанции не менее 1,5 м от девушки. При этом исследователь и реципиент запаховых проб были одного и того же пола. Вскрытие флакона с фильтровальными дисками осуществлялось самим реципиентом, который подносил открытый флакон к носу на расстояние около 1 см и нюхал исходящий из флакона запах. Все манипуляции с образцами запаха реципиенты производили в одноразовых пластиковых перчатках.

Время тестирования одной пробы составляло не более 15 секунд. Образцы запаха давали в случайном порядке.

Для выделения ДНК проводили сбор букального эпителия с внутренней поверхности щеки в пробирки Эппендорф. ДНК выделяли методом фенолхлороформной экстракции [20]. Для типирования гена HLA-DRB1 использовали коммерческую тест-систему HLA-ДНК-ТЕХ. Для амплификации участка, определяющего полиморфизм гена HLA-DRB1, проводилась 2-х этапная ПЦР на амплификаторе «Терцик» по протоколам производителя. Детекцию продуктов амплификации проводили при помощи электрофореза в 3 % агарозном геле. Выявляли 14 аллелей. В случаях, когда идентифицировать аллель не представлялось возможным, применяли общепринятый термин “Blank”.

Статистическая обработка результатов выполнена в программе Statsoft Statistica for Windows 6.0. Поскольку данное исследование было посвящено изучению особенностей ольфакторного отбора по HLA-DRB1 и вкладу биологических факторов в изменчивость субъективных оценок запаха, то эти оценки и были единицами (случаями) статистического анализа. Выборки субъективных оценок силы и привлекательности запаха соответствовали нормальному распределению, что позволило применить одно- и многофакторный дисперсионный анализ. Коэффициенты линейной корреляции и регрессии были рассчитаны для определения взаимосвязи привлекательности запаха с биологическими характеристиками. Анализ вклада биологических факторов в изменчивость привлекательности проводили с ковариатой по силе запаха.

Используя однофакторный дисперсионный анализ, выявили достоверно значимые связи с женской качественной оценкой запаха мужчин следующих биологических факторов: генотипа HLA-DRB1 мужчины, фазы женского овариального цикла (таблица 1).

Таблица 1

Влияние биологических факторов на женскую оценку запаха мужчин

Биологические факторы	F – критерий Фишера	p – ошибка достоверности
Генотип HLA–DRB1 мужчины	13,52	0,0002*
Генотип HLA–DRB1 женщины	0,15	0,694
Фаза овариального цикла	5,12	0,024*
Совпадение DRB1 аллелей у донора и реципиента запаха	4,999	0,026*
Генотип HLA–DRB1 женщины* фаза овариального цикла	6,034	0,014*

Исходя из того, что была обнаружена связь между генотипами HLA–DRB1 и привлекательностью запаха, а также между фазой овариального цикла женщин и привлекательности запаха, на следующем этапе более детально изучили влияния гомо- и гетерозиготных генотипов женщин и мужчин, а также фазы овариального цикла на привлекательность мужского запаха для женщин.

На рисунке 1 видно, что женщины, находящиеся в рецептивной фазе менструального цикла, оценива-

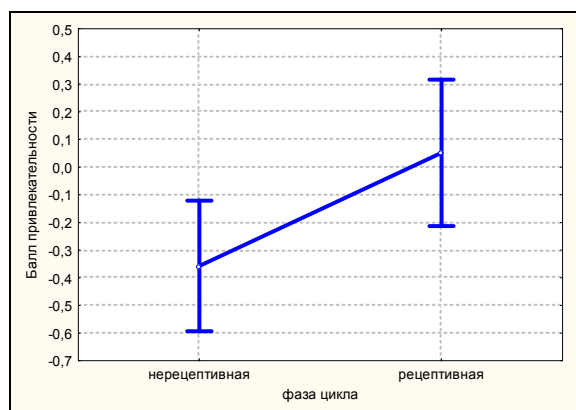


Рис. 1. Влияние фазы менструального цикла на субъективный балл привлекательности запаховых проб молодых людей

ли запах мужчин как более приятный достоверно по сравнению с нерецептивной фазой.

Далее оценили влияние генотипа девушки на балл привлекательности мужского запаха. Выявили, что гомозиготные по DRB1-аллелю девушки, находясь в рецептивной фазе овариального цикла, давали достоверно более высокие оценки привлекательности мужским запахам, чем в нерецептивную фазу. У гетерозиготных девушек достоверных различий в оценках в разные фазы овариального цикла обнаружено не было (рис. 2).

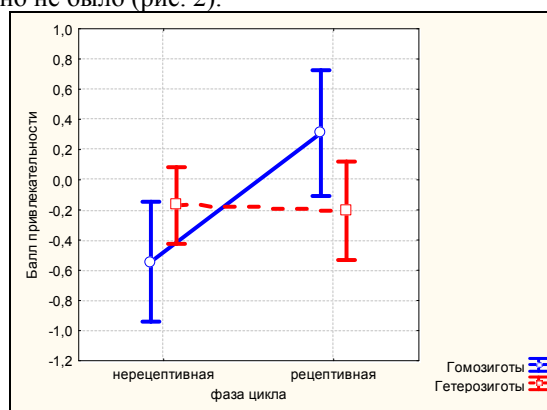


Рис. 2. Взаимное влияние фазы менструального цикла и генотипа девушек на субъективный балл привлекательности запаховых проб молодых людей

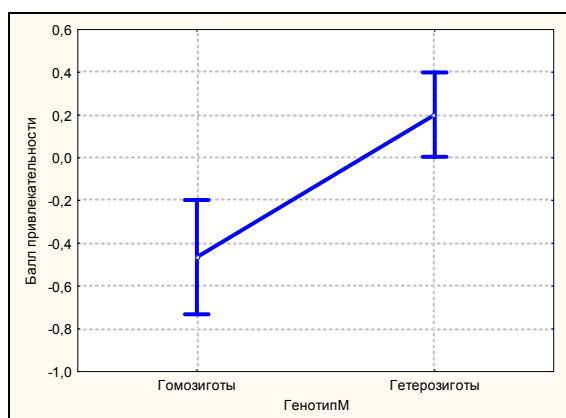


Рис. 3. Влияние генотипа молодых людей на субъективную оценку привлекательности запаховых проб девушками

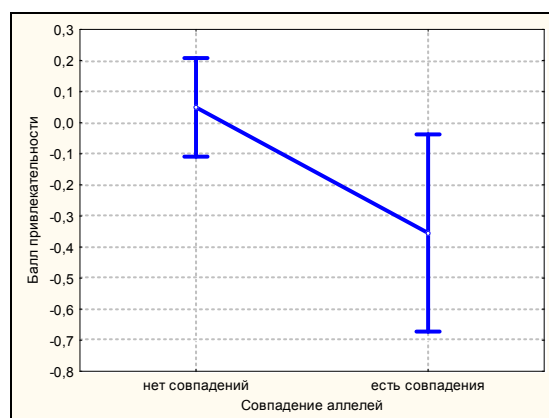


Рис. 4. Балл привлекательности запаховых проб при наличии или отсутствии общих DRB1-аллелей при ольфакторном тестировании девушек

На рисунке 3 видно, что девушки оценивали запахи гомозиготных по HLA-DRB1 молодых людей как неприятный по HLA-DRB1, а запахи гетерозиготных юношей оценивали как приятный.

Также было обнаружено неприятие запаха не только гомозиготных юношей, но также носителей одного из HLA-DRB1-аллелей, совпадающего с одним из аллелей девушки-реципиента (рис. 4), что не противоречит результатам проведенных ранее исследований [8].

В то же время не исключено, что половой выбор имеет полярность по отдельным специфичностям HLA-DRB1. Поэтому на следующем этапе работы провели изучение комбинирования по отдельным женским и мужским аллелям HLA-DRB1 при различных типах ольфакторного выбора. Для оценки ольфакторной ассортативности по отдельным аллелям HLA-DRB1 проводили следующие расчеты. Учитывая отсутствие влияния на популяцию факторов динамики, предполагали, что женский сексуальный выбор был независимым, а значит, комбинации женских и мужских HLA-DRB1-аллелей при таком отборе были равновероятными. Исходя из этого, провели расчет всех возможных комбинаций женских и мужских аллелей HLA-DRB1 в представленной выборке как произведение частот соответствующих аллелей. Число всех возможных комбинаций составило 3648. Эти расчетные частоты комбинаций аллелей HLA-DRB1 явились эталоном для сравнения наблюдаемых частот комбинаций женских и мужских HLA-DRB1 при различных ольфакторных оценках в различные фазы оварийного цикла женщины. Наблюдаемые частоты сочетаний женских и мужских аллелей HLA-DRB1 были получены путем подсчета качественных оценок запаховой привлекательности по критерию «нравится – не нравится». В результате получили:

1) 29 комбинаций DRB1-аллелей при положительных оценках, частоты которых достоверно превышали расчетную;

2) 16 комбинаций, которые по частоте были достоверно ниже расчетных при положительных оценках;

3) при отрицательных оценках выявили 18 комбинаций, частоты которых были достоверно выше расчетных частот;

4) 24 комбинации, частоты которых были достоверно ниже расчетных.

Как видно из представленных данных, при анализе положительного и отрицательного ольфакторного выбора женщинами мужчин было выявлено как преобладание опытных частот сочетаний женского и мужского HLA-DRB1-аллелей над их расчетными величинами при нулевой гипотезе, так и их дефицит. Чтобы адекватно оценить биологический смысл этих фактов, провели сравнение комбинаций женского и мужского HLA-DRB1 при преобладании их в положительном или отрицательном ольфакторных выборах с их дефицитом в случае отрицательного или положительного ольфакторных выборов.

Для 1 с 3 и 2 с 4 вышеописанных случаев соответственно наличие идентичных комбинаций HLA-DRB1 расценивали как признак неопределенности. Напротив, совпадение комбинаций в случаях 1 и 4, 2 и 3 было взаимозакрепляющее и наиболее полно отражающее положительный и отрицательный выбор соответственно. Используя этот методический подход, выявили стойкие комбинации женских и мужских аллелей HLA-DRB1 при положительной и отрицательной ольфакторных оценках в нерцептивную фазу. Частота выбора нерцептивными женщинами с HLA-DRB1*7 в генотипе мужчин с HLA-DRB1*14 аллелем оказалась достоверно выше ожидаемой при положительной оценке и достоверно ниже при отрицательной оценке; идентичная ситуация обнаружена для сочетания женского HLA-DRB1*15 с мужским HLA-DRB1*01. Напротив, женщины с HLA-DRB1*04 аллелем в нерцептивной фазе давали достоверно чаще отрицательные оценки запаху мужчинам, несущим HLA-DRB1*04 аллель, по сравнению с их ожидаемой величиной, и для этого же сочетания выявлен частотный дефицит при положительной оценке. Стойкий отрицательный выбор был характерен и для сочетания женского HLA-DRB1*04 с мужским HLA-DRB1*15 аллелем.

Для рецептивной фазы выявили одну взаимозакрепляющую комбинацию женского HLA-DRB1*16 с мужским HLA-DRB1*04 при положительной ольфакторной оценке и две стойкие комбинации при отрицательном ольфакторном отборе: женские HLA-DRB1*04 с мужскими HLA-DRB1*15, женские HLA-DRB1*12 с мужскими HLA-DRB1*01.

Тем самым анализ положительной и отрицательной ольфакторной ассортативности по HLA-DRB1 в различные фазы оварийного цикла женщин выявил из огромного числа достоверно значимых комбинаций женских и мужских аллелей HLA-DRB1 лишь семь их сочетаний, которые не противоречили логике взаимоисключения. Эти комбинации женских и мужских аллелей HLA-DRB1 представлены в таблице 2.

Из таблицы видно, что только для отрицательной ольфакторной оценки обнаружена комбинация женского HLA-DRB1*04 аллеля с мужским HLA-DRB1*15 аллелем, которая не зависела от фазы оварийного цикла женщины. Кроме того, для нерцептивной фазы выявили избегание сочетания идентичных HLA-DRB1*04 аллелей.

Чтобы понять биологический смысл отторжения женского HLA-DRB1*04 аллеля от мужского HLA-DRB1*15, охарактеризовали ассоциации HLA-DRB1*04 – HLA-DRB1*15 специфичностей с патологией иммунной системы и репродукции. Известно, что DRB1*04 аллель является «классическим» маркером аутоиммунных заболеваний, причиной которых могут быть и репродуктивные проблемы [21]. Так HLA-DRB1*04 специфичность ассоциирована с развитием целого ряда заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит [22, 23, 24]. Все эти заболевания относятся к аутоиммунной патологии, форми-

рующейся при гиперактивной иммунной системе. Эта гиперактивность иммунной системы у лиц с DRB1*04 в генотипе через мимикрию к инфекционным антигенам формирует аутоиммунный ответ к собственным тканям [25]. Именно этим механизмом

детерминируется развитие антифосфолипидного синдрома, который в 50 % случаев является причиной иммунной формы невынашивания беременности [26].

Таблица 2

Сочетания женских и мужских DRB1-аллелей при ольфакторном тестировании девушек в различные фазы овариального цикла

<i>Положительные ольфакторные оценки</i>		<i>Отрицательные ольфакторные оценки</i>	
<i>нерецептивные женщины</i>			
сочетание	p(t)	сочетание	p(t)
DRB1*07 с DRB1*14	0.022	DRB1*04 с DRB1*04	0.0002
DRB1*15 с DRB1*01	0.003	DRB1*04 с DRB1*15*	0.005
<i>рецептивные женщины</i>			
DRB1*16 с DRB1*04	0.011	DRB1*04 с DRB1*15*	0.011
		DRB1*12 с DRB1*01	0.019

Что же касается DRB1*15, то данная специфичность ассоциирована одновременно с чувствительностью к развитию аутоиммунной патологии ЦНС (рассеянный склероз) и одновременно с выраженной чувствительностью к инфекциям, в том числе хроническим (положительные ассоциации со слабым типом иммунного ответа к инфекционным антигенам: столбняка, туберкулеза, хламидиоза) [27]. В то же время DRB1*15 связан с развитием тяжелых вирусных инфекций и инвазий, таких как гепатит В, гепатит С и гистоплазмоз [25].

Интересен тот факт, что в схожих работах, проведенных ранее, частота комбинаций DRB1*04 с DRB1*15 при ольфакторном отборе была как выше расчетных частот, полученных для случайных сочетаний, так и ниже их [9]. Недостатком цитируемых работ является ограниченное число доноров запаха, а также непринятие во внимание того факта, что запаховые оценки могут быть связаны с фазой овариального цикла женщины. В то же время в работах, посвященных оценке запаховой привлекательности отдельных аллелей и генотипов HLA, профессиональные парфюмеры описывали запах лиц с HLA-DRB1*4 и HLA-DRB1*15 в генотипах как гнилостный, болотный и неприятный достоверно чаще по сравнению с ожидаемыми частотами [10]. В этом ракурсе остается открытым вопрос и о связи аллельного полиморфизма HLA с индивидуальным одортипом. Хотя показано, что эволюционно продукты генов главного комплекса гистосовместимости участвовали в механизмах распознавания чужого хемосигнала при внутривидовых взаимодействиях, конечной целью которых было избежание инбридинга [28]. Ямадзаки с соавторами показали, что у животных продукты МНС выполняли роль транспортных молекул для хемокоммуникационного сигнала. Эта функция присутствует и у современных молекул HLA [8, 29]. В частности, показано, что в поте и моче у млекопитающих присутствуют растворимые формы HLA в виде белков с низкой молекулярной массой [30]. Также было доказано, что МНС-генотип детерминирует сочетание низкомолекулярных органических кислот, которое необходимо

для формирования индивидуального ольфакторного профиля [28]. Очевидно, по аналогии с HLA представлением антигенов иммунокомпетентным клеткам, отдельные аллели HLA лимитируют соединения с метаболитами и тем самым определяют запах индивидуума. Принимая во внимание этот постулат, представляется особая роль молекул МНС: во-первых, как структур, определяющих эффективность защиты индивидуума от ксенобиотиков; во-вторых, как элементов, ограничивающих индивидуума от нежелательных репродуктивных связей.

Ранее проводилось изучение особенности распределения сочетаний HLA-DR в семейных парах по отношению к случайному комбинированию HLA-DR при панмиксии. Было выявлено, что в семейных парах HLA-DR4 и HLA-DR2 (HLA-DRB1*15,16) сочетались с другими аллелями с низкой частотой по отношению к случайному комбинированию [14]. Эти данные отражают популяционную направленность на предотвращение образования супружеских пар с этими аллелями.

В целом становится очевидным не только биологический смысл ольфакторного блока для некоторых аллелей HLA-DRB1, но и механизм его реализации на преадаптивном этапе онтогенеза. Ввиду того, что лица с указанными выше аллелями HLA-DRB1 имеют устойчивый «неприятный» запах (если он даже распознается на подсознательном уровне), то образование супружеских пар для них является проблематичным, особенно если они встречаются друг друга. Соответственно для последующих поколений риск наследования в один генотип обоих этих аллелей резко ограничен, а значит, детерминирование иммунопатологии и репродуктивных потерь, в том числе и по инфекционно-аллергическому типу, также уменьшается. Причем, как уже было сказано, изменение фазы овариального цикла не отменяет этого блока, значит, и риск накопления маркеров иммунопатологии в последующих поколениях стремится к нулю.

Таким образом, на субъективные ольфакторные оценки девушек мужского запаха влияет фаза овариального цикла девушек, генотипа юношей, а так-

же наличие общих аллелей HLA-DRB1 у донора и реципиента. Девушки дают более высокие оценки запаховым образцам гетерозиготных юношей. Отрицательные ольфакторные оценки связаны с женским HLA-DRB1*04 и мужским HLA-DRB1*15 аллелями, ассоциированными с иммунопатологией.

Литература

1. Yamazaki, K. Recognition among mice evinced from the use of Y-maze differentially scented by congenic mice of different histocompatibility complex / K. Yamazaki, M. Yamaguchi, L. Baranoski, J. Bard, E. A. Boyse, L. Thomas // *J. Exp. Med.* – 1979. – V. 150. – P. 755.
2. Doherty, P. C. Enhanced immunological surveillance in mice heterozygous at the H-2 gene complex / P. C. Doherty, R. M. Zinkernagel // *Nature.* – 1975. – V. 256 – P. 50 – 52.
3. Wysocki, C. J. Mice (*Mus musculus*) lacking a vomeronasal organ can discriminate MHC-determined odortypes / C. J. Wysocki, K. Yamazaki, M. Curran, L. M. Wysocki, G. K. Beauchamp // *Horm. Behav.* – 2004. – V. 46. – № 3. – P. 241 – 246.
4. Thomas, L. Symbiosis as an immunologic problem / L. Thomas. – Basel: S. Karger, 1975. – P. 2 – 11.
5. Yamazaki, K. Sensory distinction between H-2^b and H-2^{bm1} mutant mice / K. Yamazaki, G. K. Beauchamp, I. K. Egorov, J. Bard, E. A. Boyse // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1983. – V. 80. – P. 5685 – 5688.
6. Киндт, Т. Дж Антигены главного комплекса гистосовместимости / Т. Дж. Киндт, М. Э. Робинсон // *Иммунология*, под ред. У. Пола. – М., 1988 – Т. 2 – С. 73 – 116.
7. Preti, G. Male axillary extracts effect Lutenizing Hormon pulsing in female recipients / G. Preti, C. J. Wysocki, K. Barnhart, S. J. Sonheimer, J. J. Leyden // *Poster presentation at the 23rd Association for Chemoreception Sciences annual Meeting.* – 2001.
8. Wedekind, C. MHC-dependent mate preference in humans / C. Wedekind, T. Seebeck, F. Bettens, A. Paepke // *Proc. R. Soc. Lond. B.* – 1995. – V. 260. – P. 245 – 249.
9. Wedekind, C. Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simply heterozygosity? / C. Wedekind, S. Furi // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 1997. – V. 264. – № 1387. – P. 1471 – 1479.
10. Wedekind, C. The Major Histocompatibility Complex and Perfumers' Descriptions of Human Body Odors / C. Wedekind, S. Escher, M. Van de Waal, E. Frei // *Evolutionary Psychology.* – 2007. – ISSN 1474 – 7049. – V. 5(2). – P. 330 – 343.
11. Ober, C. HLA and mate choice in humans / C. Ober, L. R. Weitkamp, N. Cox, H. Dytch, D. Kostyu, S. Elias // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – № 61. – P. 497 – 504.
12. Hedrick, P. W. HLA and mate selection: No evidence in South Amerindians / P. W. Hedrick, F. L. Black // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – № 61. – P. 505 – 511.
13. Ihara, Y. HLA and human mate choice: Tests on Japanese couples / Y. Ihara, K. Aoki, K. Tokunaga, K. Takahashi, T. Juji // *Anthropological Science.* – 2000. – 108 – 199 – 214.
14. Штейн, М. А. Ассортативный подбор супружеских пар по локусу HLA-DR / М. А. Штейн, А. В. Шабалдин, А. Н. Глушков, Л. А. Логинова // *Иммунология.* – 2002. – № 1. – С. 26 – 28.
15. Cutler, W. B. Human Axillary Secretions Influence Women's Menstrual Cycles: The Role of Donor Extract from Men / W. B. Cutler, G. Preti, A. Krieger, G. R. Huggins, C. R. Garcia, R. J. Lawley // *Horm. Behav.* – 1986. – Vol. 20. – P. 463 – 473.
16. Wysocki, C. J. Mice (*Mus musculus*) lacking a vomeronasal organ can discriminate MHC-determined odortypes / C. J. Wysocki, K. Yamazaki, M. Curran, L. M. Wysocki, G. K. Beauchamp // *Horm. Behav.* – 2004. – V. 46. – № 3. – P. 241 – 246.
17. Мошкин, М. П. Изменение запаха у студентов мужского пола в стрессующей ситуации / М. П. Мошкин, Л. А. Герлинская, И. Е. Колосова, Н. А. Литвинова, Л. А. Саваль, М. Г. Березина // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* – 2006. – Т. 92. – № 10.
18. Rantala, M. J. Male Steroid Hormones and Petal Preference for Male Body Odor / M. J. Rantala, C. J. P. Eriksson, A. Vainikka, R. Kortet // *Evol. & Hum. Behav.* – 2006. – Vol. 27. – P. 259 – 269.
19. Sheldon, M. S. Fertility Cycle Patterns in Males for Sexual Behavior / M. S. Sheldon, M. L. Cooper, D. C. Geary, M. Hoard, M. C. DeSoto // *Pers. Soc. Psychol. ViH.* – 2006. – Vol. 32. – P. 1659 – 1673.
20. Молекулярная клиническая диагностика. Методы / под ред. С. Херрингтона. – М.: Мир, 1999.
21. Болдырева, М. Н. HLA и естественный отбор. Гипотеза «преимущества функциональной гетерозиготности» / М. Н. Болдырева, Л. П. Алексеев // *Иммунология.* – М., 2006. – № 3. – С. 172 – 175.
22. Schipper, R. F. HLA class II associations with Type 1 diabetesmellitus: a multivariate approach / R. F. Schipper, B. P. Koeleman, G. J. Bruining, G. M. Schreuder, W. Verduijn, R. R. Vries, B. O. Roep // *Tissue Antigens.* – 2001. – Vol. 57(2). – P. 144 – 50.
23. Zanelli, E. Evidence alternate splicing in the thyroperoxidase messenger patients with Graves' disease / E. Zanelli, M. Henry, B. Charvet, Y. Malthiery // *Biochem. Biophys.* – 1990. – № 17. – P. 735 – 41.
24. Hunt, P. J. Histocompatibility leucocyte antigens and closely linked immunomodulatory genes in autoimmune thyroid disease / P. J. Hunt, S. E. Marshall, A. P. Weetman, M. Bunce, J. I. Bell, J. A. Wass, K. I. Welsh // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2001. – 55(4):491 – 9.
25. Болдырева, М. Н. HLA (класс II) и естественный отбор. «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности / М. Н. Болдырева: диссертационная работа на соискание докторской степени. – М., 2007. – 154 с.

26. Tektonidou, M. Antiphospholipid syndrome / M. Tektonidou // Orphanet encyclopedia. – URL: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-APS.pdf>.
27. Khomenko, A. G. Tuberculosis in patients with various HLA Phenotypes / A. G. Khomenko, V. I. Litvinov, V. P. Chukanova, L. E. Pospelov // Tubercle. – 1990. – V. 71. – P. 187.
28. Singer, A. G. Volatile signals of the major histocompatibility complex in male mouse urine / A. G. Singer, G. K. Beauchamp, K. Yamazaki // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 2210 – 2214.
29. Yamazaki, K. HLA-B transgenic mice produce a unique odor type / K. Yamazaki, G. K. Beauchamp, J. Bard, E. Lacy, E. A. Boyse // Behav Genet. – 1990. – V. 20. – 755 p.
30. Wobst, B. Molecular forms of soluble HLA in body fluids; potential deterrents of body odor cues / B. Wobst, N. Zavazava, D. Luscyk, K. Lange, S. Ussat, F. Eggert, R. Ferstl, W. Muller-Ruchholtz // Genetica. – 1999. – V. 104. – P. 275 – 283.