

На правах рукописи



Могилина Анна Александровна

**ОСОБЕННОСТИ ОЛЬФАКТОРНОГО ВОСПРИЯТИЯ ИНФОРМАЦИИ
ОБ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОМ СТАТУСЕ ЛИЦ РАННЕГО
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

Специальность 19.00.02 – психофизиология
(биологические науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Кемерово 2013

Работа выполнена на кафедре физиологии человека и животных и валеологии
ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»

Научные руководители: доктор биологических наук профессор
Литвинова Надежда Алексеевна

доктор медицинских наук
Шабалдин Андрей Владимирович

Официальные оппоненты: **Айзман Роман Иделевич**
доктор биологических наук, профессор ФГБОУ
ВПО «Новосибирский государственный педаго-
гический университет», заслуженный деятель
науки РФ, зав. кафедрой анатомии, физиологии
и безопасности жизнедеятельности

Прохорова Анна Махмутовна
кандидат биологических наук, доцент, м.н.с. За-
падно-Сибирского филиала федерального ка-
зенного учреждения «Научно-
исследовательский центр проблем безопасности
дорожного движения» Министерства внутрен-
них дел РФ

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Национальный
исследовательский Томский государственный
университет»

Защита состоится 25 апреля 2013 года в 10.00 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.088.09 при ФГБОУ ВПО «Кемеровский
государственный университет» по адресу: 650043, г. Кемерово, ул. Красная, 6,
ауд. 8402.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО «Кемеровский
государственный университет» по адресу: 650043, ул. Красная, 6.

Автореферат размещен на сайте [http:// www.kemsu.ru](http://www.kemsu.ru)

Автореферат разослан «__» марта 2013 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат психологических наук,
доцент



Н. Р. Хакимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Человека традиционно относят к биологическим видам с низкой эффективностью ощущения и дифференцировки запахов, т.е. к микросматикам. Анализ современной литературы подтверждает позицию ряда авторов, указывающих на неоправданное пренебрежение ролью хемосигналов в социальном поведении людей (K. Grammer et al., 2005; M. F. Bhutta, 2007). В настоящее время запахи начинают рассматривать в качестве дополнительного сигнального фактора, формирующего сексуальные мотивации и репродуктивное поведение. Существует достаточно работ по запаховому распознаванию психофизиологического состояния, здоровья людей, а также имеются работы, указывающие на способность человека различать запах доноров с набором HLA генов, отличного от их собственного. Еще в 70-х годах прошлого столетия Льюис Томас предположил, что источником индивидуального запаха служат те же самые молекулы, которые связаны с иммунологическими особенностями индивида, а именно молекулы кодируемые генами главного комплекса гистосовместимости (МНС) (L. Thomas, 1975).

Первоначально теория Томаса была подтверждена работами Ямазаки на чистых линиях мышей, где было показано, что животные не только различали по запаху МНС-гаплотип особи, но и предпочитали спариваться с носителями иного гаплотипа (K. Yamazaki et al., 1976). Однако в конце прошлого столетия появились работы, указывающие на МНС-ассоциированный выбор партнера у людей (C. Ober, 1997). Суть этого отбора сводится к исключению инцеста и увеличению гетерозиготности популяции, что эволюционно целесообразно. В работах Claus Wedekind была показана способность людей различать запахи доноров с различным набором HLA аллелей (1997).

Научные данные, накопленные к настоящему времени, неопровержимо доказали связь определенных аллельных вариантов HLA с репродуктивными потерями и с формированием постнатальной патологии (М. Н. Болдырева и др., 2006). Поэтому, по аналогии с полученными результатами в модельных экспериментах на линейных породах мышей, роль МНС в эффективном выборе партнера, предполагается ведущей и у человека. В тоже время особенности полового предпочтения по МНС в отдельных популяциях человека требуют дальнейшего изучения.

Ключевую роль в оценке аллельного состояния МНС партнера играют пептидные лиганды МНС, содержащиеся наряду с самими белками МНС в моче, слюне, поте и других выделениях тела (S. Montag et al., 2001). Однако механизмы ольфакторного распознавания аллельного состояния генов МНС до конца не изучены.

Восприятие запахов осуществляется с участием лимбической системы, этим и обуславливается выраженный эмоциональный компонент обонятельных ощущений (Р. Шмидт, 1996). Благодаря эмоциональной окраске восприятия одорантов возникает адекватная реакция на раздражитель. Известно также, что восприятие запахов женщинами меняется со сменой фаз менструального цикла. Наши работы, а также работы K. Grammer показали, что чувствительность к

феромональным запахам повышается в середине цикла, то есть в овуляцию (К. Grammer, 2005; А. А. Могилина, 2009). Данный эффект указывает на то, что репродуктивная значимость запахов возрастает в момент, благоприятный для зачатия потомства.

Любые изменения в организме сказываются на запаховом профиле, будь то изменение гормонального фона, стресс, заболевание или прикрытие парфюмерными одорантами. В связи с возрастающими объемами парфюмерной продукции, представленной на мировом рынке, хемокоммуникация людей столкнулась с проблемой искажения естественных запахов. Применение искусственных отдушек может провоцировать ошибочное прочтение ольфакторной информации и выбор "неподходящего" партнера для реализации репродуктивных функций.

Цель исследования: изучение роли иммуногенетического фактора в формировании субъективных ольфакторных оценок в контексте репродуктивного поведения.

Задачи исследования:

1. Выявить факторы, влияющие на особенности ольфакторного восприятия одоранта неферомональной природы на примере бутанола юношами и девушками раннего репродуктивного периода.

2. Оценить вклад гена HLA-DRB1 в особенности ольфакторного восприятия мужского феромона девушками в зависимости от фаз менструального цикла.

3. Определить роль HLA-DRB1 во взаимном ольфакторном выборе девушек и юношей в раннем репродуктивном периоде.

4. Изучить роль дополнительных парфюмерных искусственных одорантов феромональной и неферомональной природы в дисассортативности по HLA-DRB1 и ассоциированным репродуктивным потенциалом.

Научная новизна исследования. В рамках исследований хемокоммуникации у молодых людей получены новые данные, которые позволяют оценить реальный вклад HLA-DRB1 в формировании взаимного влечения посредством запаховых сигналов и координацию репродуктивного потенциала возможных половых партнеров.

Впервые проанализирована взаимосвязь отдельных аллельных вариантов гена HLA-DRB1 и восприятия запаховых сигналов.

В работе было установлено, что применение дополнительных отдушек приводит к увеличению числа аллель специфических ольфакторных комбинаций, при этом возрастает число сочетаний аллелей, ассоциированных с развитием репродуктивной патологии.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты исследования дополняют теоретические знания об особенностях хемокоммуникации людей.

Полученные данные подтверждают роль запахов в качестве дополнительного сигнального фактора, который в интеграции с сигналами иной модальности формирует сексуальные мотивации. Это позволяет получить новый неинвазивный метод оценки репродуктивного потенциала пары. Методические подходы, полученные в результате проведенных исследований, могут использоваться при

консультации супружеских пар и в качестве рекомендаций при поиске потенциальных партнеров.

Полученные результаты могут положительно повлиять на развитие и внедрение прогрессивных методов неинвазивной диагностики репродуктивного иммунного потенциала супружеских пар в рамках психофизиологии и репродуктивной иммунологии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Субъективные оценки привлекательности запаховых образцов нефероманальной природы зависят от концентрации вещества, гомо/гетерозиготности по HLA-DRB1 и физиологического состояния реципиента. Субъективные оценки запаховой привлекательности феромона определяются физиологическим состоянием аллельным состоянием гена HLA-DRB1, за исключением концентраций, близких к содержанию феромона в мужском поте.

2. Субъективная оценка хемосигналов в сочетании с иммуногенетическими и физиологическими факторами формирует половое поведение девушек и юношей. Привлекательность противоположного пола зависит от генотипа HLA-DRB1 донора и реципиента запаха, наличия совпадений по аллелям, фазы менструального цикла девушек. Обнаружено что девушки с HLA-DRB1*04 и юноши с HLA-DRB1*15 аллелями в генотипе взаимно не привлекательны друг для друга, не зависимо от фазы менструального цикла девушек.

3. Изменение ольфакторных предпочтений зависит от применения парфюмерных одорантов. В общем, происходит увеличение числа аллель-специфических ольфакторных комбинаций, в частности увеличение комбинаций с патологическими аллелями.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные результаты исследования включены в учебный процесс кафедры физиологии человека и животных и валеологии, в программы дисциплин биологического факультета «Биология поведения», «Физиология человека и животных» и «Психофизиология». Материалы диссертационной работы, по HLA-DRB1 типированию используются при консультировании супружеских пар с репродуктивными потерями для выбора прегравидарной профилактики репродуктивных неудач.

Достоверность и научная обоснованность результатов исследования. Подтверждается работами отечественных и зарубежных этологов, иммуногенетиков, психофизиологов; применением современных психофизиологических и иммуногенетических методик исследования, адекватных целям и задачам; репрезентативностью экспериментальных данных; статистическим анализом полученных результатов.

Апробация работы. Результаты работы апробированы на научных конференциях и съездах: 1) X Международной научной школе-конференции студентов и молодых ученых «Экология Южной Сибири и сопредельных территорий» (Абакан, 2007); 2) III (XXXV) Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Кемерово, 2008); 3) IV (XXXV) Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Кемерово, 2009); 4) XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «ЛОМОНОСОВ» (Москва, 2009); 5) XIV

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». (Новосибирск 2009); 6) XXI съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (Калуга, 2010); 7) Первой всероссийской молодежной научной конференции с элементами школы-семинара «Фундаментальные и прикладные аспекты современной биологии», посвященной 125-летию биологических исследований в Томском государственном университете (Томск, 2010); 8) Седьмом Международном Междисциплинарном Конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Украина, Судак, 2011); 9) во Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровьесберегающая деятельность в системе образования: теория и практика» (Кемерово, 2011) 10) IV (XXXV) Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Кемерово, 2012); 11) VII сибирском съезде физиологов с международным участием. (Красноярск, 2012).

Публикации. По результатам работы имеется 15 публикаций, 2 из которых в журналах, входящих в перечень, рекомендуемый для публикации ВАК.

Объем и структура диссертации Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка литературы и приложений (А, Б). Список литературы включает 186 источников, из них 27 отечественных и 159 зарубежных. Общий объем диссертации составляет 125 страниц. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 12 таблицами.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все исследования проводились на базе Кемеровского государственного университета в лаборатории этологии человека. В исследовании участвовали студенты КемГУ в количестве 244 человек, из них 155 юношей и 89 девушек. Исследование проводилось в рамках медицинских и этических норм. Все участники были ознакомлены с условиями эксперимента и дали добровольное согласие на участие в нем. Объектом исследования явились запахи.

Всех участников просили не употреблять острую пищу за 2 дня до исследования и принимать душ перед забором образцов. Для определения физиологического состояния участниц эксперимента в момент исследования учитывали фазу менструального цикла. Рецептивной фазой считали середину менструального цикла плюс-минус 3 дня (M. S. Sheldon, 2006).

Для решения поставленных задач были проведены экспериментальные исследования в несколько этапов.

1 этап — определение порога чувствительности и особенностей восприятия запаха бутанола (запах вещества, не относящийся к феромонам) в зависимости от генотипа HLA-DRB1 девушек и юношей. Участниками исследования были девушки (n=40) и юноши (n=26), в возрасте от 18 до 24 лет.

2 этап — определение порога чувствительности и особенностей восприятия запаха осмоферона (запах вещества, являющегося аналогом мужских феромонов,

4,16-андростадиен-3-он) в зависимости от генотипа HLA-DRB1 девушек. Участниками исследования были девушки (n=40), в возрасте от 18 до 24 лет.

3 этап — определение влияния иммуногенетических факторов на чувствительность студентов к запахам противоположного пола. Донорами и реципиентами запаха являлись юноши (n=64) в возрасте 17–20 лет и девушки (n=34) в возрасте 19–21 год.

4 этап — особенности ольфакторного восприятия запахов девушек молодыми людьми в присутствии парфюма, феромонов и в интактном состоянии. Донорами запаха явились девушки в возрасте 18–22 года (n=15), а реципиентами — юноши в возрасте 17–23 лет (n=65).

Используемые методы: определение порога чувствительности к запахам, ольфакторное тестирование запахов бутанола и осмоферона в 10 разведениях (1 — соответствует наивысшей концентрации вещества в растворе (4%), а 10 — минимальной концентрации вещества (0,008%)), сбор запахов из подмышечных впадин, ольфакторное тестирование запахов противоположного пола, генотипирование участников по HLA-DRB1.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 for Windows фирмы StatSoft, Inc. (США). Каждую оценку, выставленную участниками ольфакторного тестирования, рассматривали как отдельный случай. Статистическая обработка материала включала методы параметрической и непараметрической статистики. При сравнении средних в 2х нормально распределенных выборках применяли t-критерий Стьюдента. Для сравнения выборок с распределением признаков отличным от нормального использовали U-критерий Манна-Уитни. При сравнении трех групп использовали дисперсионный анализ с последующим LSD-сравнением. При изучении взаимозависимости показателей рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмана. Результаты представлены в виде средних значений \pm ошибка средней (SE).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности субъективного восприятия запахов неферомональной и феромональной природы

В результате проведенного исследования нами было выявлено, что восприятие привлекательности неферомонального запаха (бутанола) зависело от его разведения, и данная зависимость имела прямо пропорциональный характер ($r=0,18$; $p<0,01$). Фаза менструального цикла влияла на субъективное восприятие привлекательности запаха бутанола. Девушки, находясь в рецептивной фазе менструального цикла ($0,69\pm 0,4$; $n=55$), выставляли бутанолу более высокие баллы, по сравнению с нерцептивной фазой ($-0,4\pm 0,2$; $n=151$) ($T=3,39$; $p<0,01$). При этом оценка запаха бутанола менялась с отрицательной в нерцептивную фазу на положительную в рецептивную фазу.

HLA-DRB1 генотип реципиента так же оказывал влияние на балл восприятия привлекательности запаха. При суммарной оценке влияния гомозиготно-

сти и гетерозиготности на балл привлекательности было обнаружено, что гомозиготные и гетерозиготные девушки и юноши считали запах бутанола более привлекательным, по сравнению с гетерозиготными (рисунок 1).

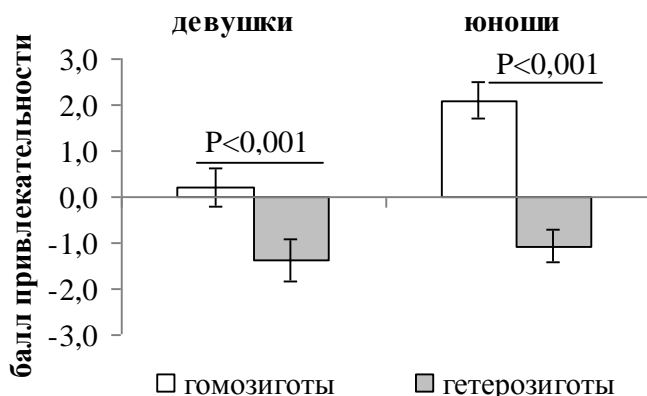


Рисунок 1 — Восприятие привлекательности запаха бутанола реципиентами с различным генотипом (t-тест Стьюдента)

Детальное исследование аллельных ассоциаций показало, что в 7 разведении бутанола имела место дискретность в оценках привлекательности запаха (рисунок 2). Достоверность была достигнута для аллеля HLA-DRB1*01. Девушки с этим аллелем достоверно чаще, чем обследуемые с другими аллелями, воспринимали запах бутанола как особо неприятный. Этот факт указывает на то, что и молекулы HLA могут принимать участие в восприятии одорантов неферомональной природы. Возможно, это свойство характерно только для молекулы HLA-DR1 и только в определенном разведении. Различий в оценках привлекательности запаха бутанола в разных разведениях, выставленных девушками в рецептивную фазу и юношами с различными аллелями в генотипе не обнаружили.

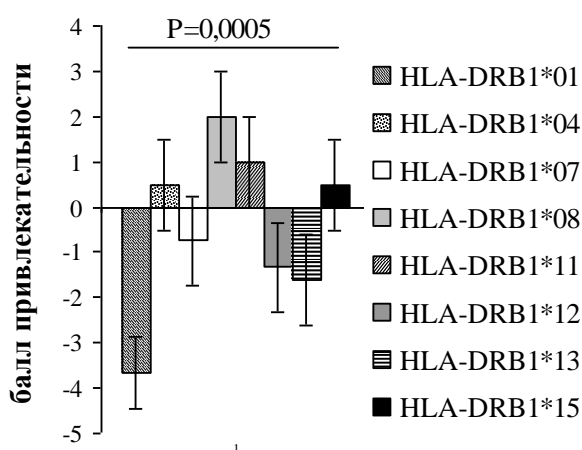


Рисунок 2 — Субъективная оценка привлекательности запаховых образцов бутанола в 7 разведении девушками в нерцептивной фазе с различными аллелями в генотипе

Запах феромональной природы (осмоферон) вызывал у девушек неоднозначные ощущения. Различным разведениям осмоферона девушки давали раз-

личные оценки привлекательности ($r=0,012$; $p=0,81$). Было также показано, что на привлекательность осмоферона влияли: физиологическое состояние и иммуногенетический статус реципиенток запаха. Девушки в фазу более благоприятную для зачатия оценивали запах осмоферона более привлекательным ($1,01 \pm 0,21$; $n=135$) ($T=2,42$; $p=0,02$) в сравнении с нерцептивной фазой ($0,34 \pm 0,016$; $n=236$). Те же результаты получил Т. Hummel с коллегами, когда женщины в период овуляции оценивали запаховые образцы андростенона как особо привлекательные (1991).

Для 9 разведения наблюдали феномен совпадения оценок привлекательности запаха осмоферона для женщин, находившихся в разные фазы менструального цикла (рисунок 3). Концентрация осмоферона в этом разведении была равна $0,1 \text{ нМ}/\mu\text{Л}$. Gower D.V. и его коллеги (1994) сообщают в одной из своих работ, что средний уровень 4,16-андростадиен-3-она в поте у 8 обследованных мужчин был равен $0,38 \text{ нМ}/\mu\text{Л}$ (1994), что примерно равно концентрации осмоферона в 8-9 разведении нашего исследования.

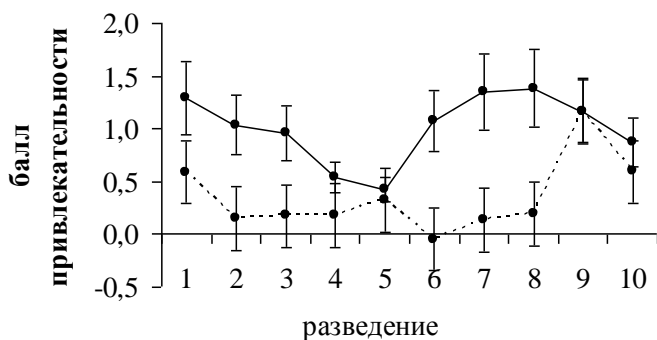


Рисунок 3 — Восприятие привлекательности запаха осмоферона (в рецептивную фазу менструального цикла — сплошная линия, в нерцептивную — прерывистая) в зависимости от их концентрации.

Гомозиготные девушки по HLA-DRB1 воспринимали запах осмоферона более привлекательным ($1,23 \pm 0,27$; $n=93$), по сравнению с гетерозиготными девушками ($0,19 \pm 0,15$; $n=268$) ($T=3,31$; $p=0,001$). Характеры распределения баллов привлекательности осмоферона гетерозиготных и гомозиготных девушек в зависимости от концентрации были противоположны (рисунок 4).

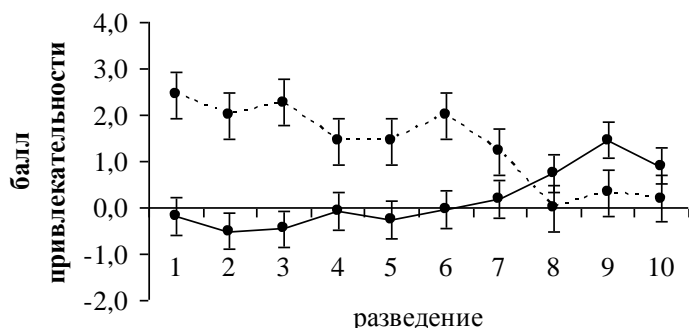


Рисунок 4 — Восприятие привлекательности запаха осмоферона гомо- и гетерозиготными по HLA-DRB1 девушками в зависимости от концентрации. Сплошной линией показаны средние баллы привлекательности для осмоферона гетерозиготных девушек, пунктирной — гомозиготных

Балл привлекательности, выставленный гетерозиготными девушками, повышался с падением концентрации ($r=0,19$, $p=0,002$, $n=268$). Балл привлекательности, выставленный гомозиготными девушками, снижался по мере уменьшения концентрации ($r=-0,35$, $p=0,001$, $n=93$). Однако в пределах 8-9 разведений девушки опять же давали сходные оценки запаху осмоферона.

Дисперсионный анализ показал наличие значимых различий оценок, выставленных запаховым образцам осмоферона девушками с различными аллелями в генотипе. При учете аллель специфических характеристик ольфакторного выбора было выявлено, что в нерцептивную фазу при 10 разведении осмоферона имело место дискретное по аллелям HLA-DRB1 распределение средних оценок привлекательности тестируемого феромона. Отрицательные оценки давали девушки с аллелями HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*13; а положительные – с аллелями HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*15. Между этими аллелями получена достоверно значимая разница. Для других разведений достоверных различий между средними оценками, выставляемыми девушками с различными аллелями HLA-DRB1, не обнаружено. Это указывает на то, что в нерцептивную фазу осмоферон лишь в минимальных концентрациях по-разному различается носителями тех или иных аллелей HLA-DRB1*.

Принципиально другая ситуация наблюдалась у девушек в рецептивную фазу. В этот период менструального цикла носители аллелей HLA-DRB1 по-разному воспринимали запах осмоферона со 2 по 6 разведение. Оказалось, что в 8 и 9 разведениях не было аллелей, носители которых имели бы различия в своих субъективных оценках привлекательности осмоферона (рисунок 5).

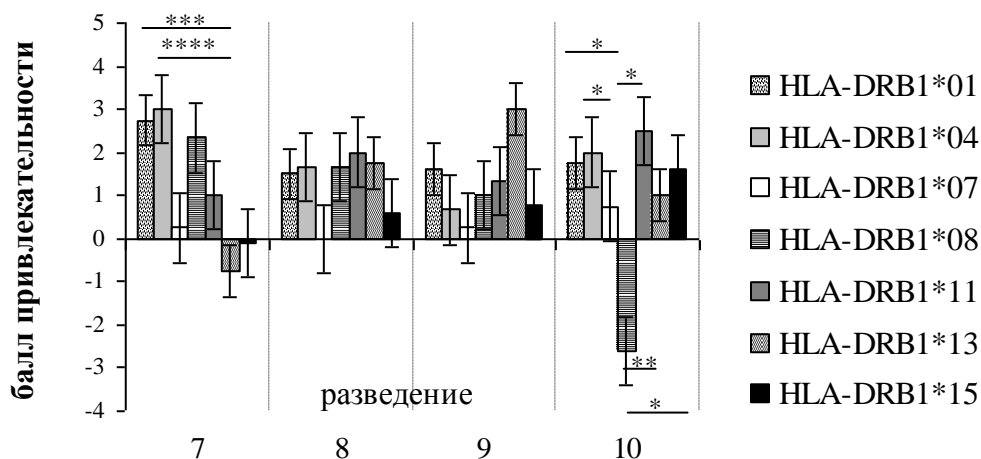


Рисунок 5 — Субъективная оценка привлекательности запаховых образцов осмоферона различной концентрации девушками с различными аллелями в генотипе в рецептивной фазе. * — $p=0,02$; ** — $p<0,046$; *** — $p=0,047$; **** — $p=0,045$

Результаты исследования индивидуальной чувствительности к запахам лиц раннего репродуктивного возраста показали, что субъективное восприятие привлекательности запахов бутанола девушками и юношами зависело от его концентрации, аллельного состояния гена HLA-DRB1 и фазы менструального цикла девушек. Восприятие осмоферона девушками зависело от фазы менстру-

ального цикла и аллельного состояния гена HLA-DRB1, концентрация осмоферона не оказывала значимое влияние на субъективное ольфакторное восприятие осмоферона. К тому же только для осмоферона было характерно совпадение оценок привлекательности у рецептивных и нерекцептивных девушек в 8-9 разведениях феромона, а так же при сравнении субъективных оценок гомо- и гетерозиготных девушек.

Таким образом, были выявлены концентрации осмоферона (8-9 разведение), для которых было характерно отсутствие влияния на субъективные оценки привлекательности запаха таких факторов, как фаза менструального цикла и аллельное состояние гена HLA-DRB1.

Восприятие запахов противоположного пола

Исследование особенностей восприятия юношами и девушками запахов друг друга показало, что на субъективную оценку привлекательности запаховых проб влияли такие факторы как фаза менструального цикла девушек, гомо/гетерозиготность и набор аллелей гена HLA-DRB1 (таблица 1).

Таблица 1 — Влияние физиологических и иммуногенетических факторов на балл привлекательности запаха юношей и девушек

Факторы	Запаховые образцы юношей (n=1176)		Запаховые образцы девушек (n=691)	
	$F_{1,7}$	P	$F_{1,5}$	P
Сила запаха	5,5	<0,001	8,3	<0,001
Генотип реципиента запаха	0,41	0,5	5,8	0,02
Генотип донора запаха	5	0,01	4,7	0,03
Фаза менструального цикла девушек	4,35	0,04	0,3	0,6
Совпадения по HLA-DRB1 аллелям	0,38	0,5	0,4	0,5
Совпадения по аллелям * генотип реципиента	6,1	0,01	0,02	0,9
Совпадения по аллелям * генотип донора	4,54	0,03	0,2	0,7

Примечание: n — количество субъективных оценок

Девушки, находившиеся в рецептивной фазе менструального цикла, оценивали запахи молодых людей как более интенсивные и более привлекательные, по сравнению с нерекцептивной фазой. Также было показано, что гетерозиготные юноши пахнут более приятно, чем гомозиготные (рисунок 6).

Направленный отбор можно объяснить преимуществом гетерозиготности. Например, в популяции свободноживущих макаков резусов самцы, гетерозиготные по гену MHC-DQB1 класса II, имели значительно более многочисленное потомство, чем гомозиготные (U. Sauer mann et al., 2001).

Балл привлекательности запаха, выставленный молодыми людьми мужского пола гетерозиготным девушкам (n=214), был как и в случае девушек, достоверно выше, чем гомозиготным (n=102) ($T=2,47$; $p=0,01$). Существенный вклад в чувствительность к запахам, собранным у девушек, вносил генотип HLA-DRB1 юношей-реципиентов ($T=3,1$; $p=0,002$). Так юноши-гомозиготы вы-

ставляли запаховым пробам доноров женского пола более высокие баллы привлекательности (n=43), чем юноши-гетерозиготы (n=270) (рисунок 6).

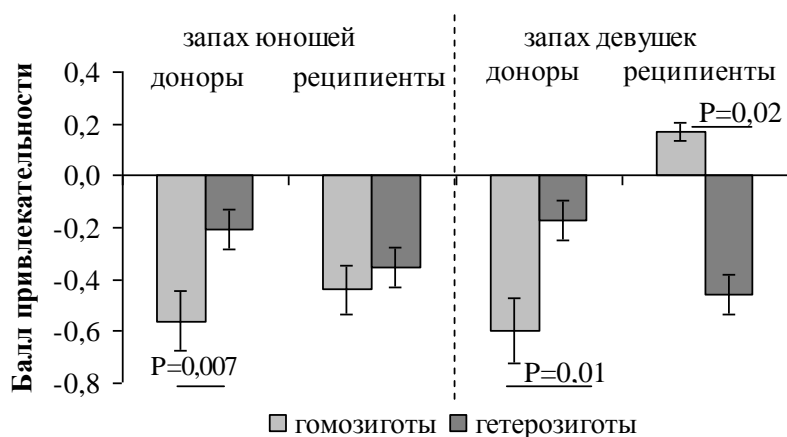


Рисунок 6 — Субъективная оценка привлекательности запахов, собранных у противоположного пола, в зависимости от HLA-DRB1 генотипа (t-тест Стьюдента)

При проведении сравнительного анализа полученных данных с ожидаемыми, выявили некоторые статистически значимые различия. Для попарного сравнения наблюдаемых и ожидаемых долей частот использовали формулу для расчета t-критерия Стьюдента для долей.

Сопоставление сочетаний женских и мужских аллелей HLA-DRB1 при положительных и отрицательных ольфакторных оценках, полученных в рецептивную и нерцептивную фазы менструального цикла, выявило единственную стойкую ассоциацию, а именно выставление девушками с аллелем HLA-DRB1*04 отрицательной ольфакторной оценки юношам с аллелем HLA-DRB1*15 (таблица 2).

Исследование особенностей аллель-специфических ольфакторных оценок, сделанных юношами, показало следующее. При обнюхивании девушек в нерцептивную фазу была выявлена всего одна достоверная комбинация мужского и женского аллелей с положительной оценкой запаха и одна с отрицательной. В то же время при обнюхивании девушек в рецептивную фазу было выявлено три достоверных комбинации мужского и женского аллелей с отрицательной оценкой. Эти данные еще раз доказывают, что в рецептивную фазу дополнительно к базовым феромонам добавляются продукты метаболизма женских половых гормонов, и это усиливает ольфакторные оценки.

Учитывая полученные данные, можно отметить, что при базовой хемокommunikации юноши с HLA-DRB1*15 аллелем в генотипе отвергают девушек с HLA-DRB1*04. Именно эта комбинация была стойкой для женского выбора. Поэтому можно достаточно обоснованно утверждать, что в популяции людей имеет место отрицательная ассортативность мужского HLA-DRB1*15 с женским HLA-DRB1*04. Неоднократно показано, что аллели HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*15 ассоциированы с рядом иммунопатологических состояний, в частности с репродуктивными потерями. Именно отрицательная ассортативность

по этим аллелям, с одной стороны, предотвращает увеличение частоты репродуктивных потерь в последующих поколениях, а с другой, — частоты иммуногенетически обусловленных иммунопатологических заболеваний. Обращает на себя внимание ольфакторный блок для сочетания мужского HLA-DRB1*13 с женским HLA-DRB1*13, выявленный при анализе достоверно значимых отрицательных ольфакторных оценок, данных юношами запахам девушек. Гомозиготность по HLA-DRB1*13 является неблагоприятной, так как детерминирует иммунопатологические состояния. Рассматривая вопрос о гомозиготности по HLA-DRB1*13 с позиции репродуктивных потерь, надо отметить, что нарушенное иммунное распознавание отцовских аллоантигенов за счет низкой иммуногенности HLA-DR6 будет приводить к невынашиванию беременности. Со всех этих позиций ольфакторный блок мужского HLA-DRB1*13 с женским HLA-DRB1*13 биологически необходим. На основании полученных результатов можно утверждать, что индивидуальный запах не стимулирует влечение к подходящему партнеру, а скорее удерживает от ошибочного выбора. В целом наличие аллель специфических межполовых комбинаций HLA-DRB1, полученных на основе ольфакторных оценок, указывает на участие молекул HLA в феромональной рецепции.

Таблица 2 — Сочетания женских и мужских DRB1 аллелей при ольфакторном тестировании девушек и юношей

Положительные ольфакторные оценки		Отрицательные ольфакторные оценки	
нерецептивные девушки выбирают юношей			
сочетание	p(t)	сочетание	p(t)
DRB1*07 с DRB1*14	0,02	DRB1*04 с DRB1*04	0,0002
DRB1*15 с DRB1*01	0,003	DRB1*04 с DRB1*15	0,005
рецептивные девушки выбирают юношей			
DRB1*16 с DRB1*04	0,01	DRB1*04 с DRB1*15	0,01
		DRB1*12 с DRB1*01	0,02
юноши выбирают нерецептивных девушек			
сочетание	p(t)	сочетание	p(t)
DRB1*12 с DRB1*01	0,04	DRB1*15 с DRB1*04	0,01
юноши выбирают рецептивных девушек			
		DRB1*01 с DRB1*16	0,02
		DRB1*13 с DRB1*13	0,006
		DRB1*13 с DRB1*16	0,03

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые результаты

Сравнительный анализ женского и мужского выбора с целью выявления взаимности молодых людей в ольфакторном выборе показал, что при расчете по всей выборке корреляция практически отсутствовала ($r=0,12$, $n=255$, $P=0,06$), но она прогрессивно росла при исключении из расчетов тех субъективных оценок, на которые косвенно или напрямую влияли факторы, снижающие репро-

дуктивный потенциал. Всего сделано 4 пошаговых сокращения, основанных на следующих градациях участников эксперимента: наличие/отсутствие общих HLA-DRB1 аллелей у донора и реципиента запаха, рецептивная/нерецептивная фазы менструального цикла; гомо/гетерозиготность юношей по HLA-DRB1 гену, наличие хронических заболеваний верхних дыхательных путей у девушек. На рисунке 7 сплошные стрелки и серые кружки показывают рост коэффициентов корреляции на каждом шаге сокращения выборки. Пунктирными стрелками и белыми кружками обозначены коэффициенты корреляции для альтернативных групп.

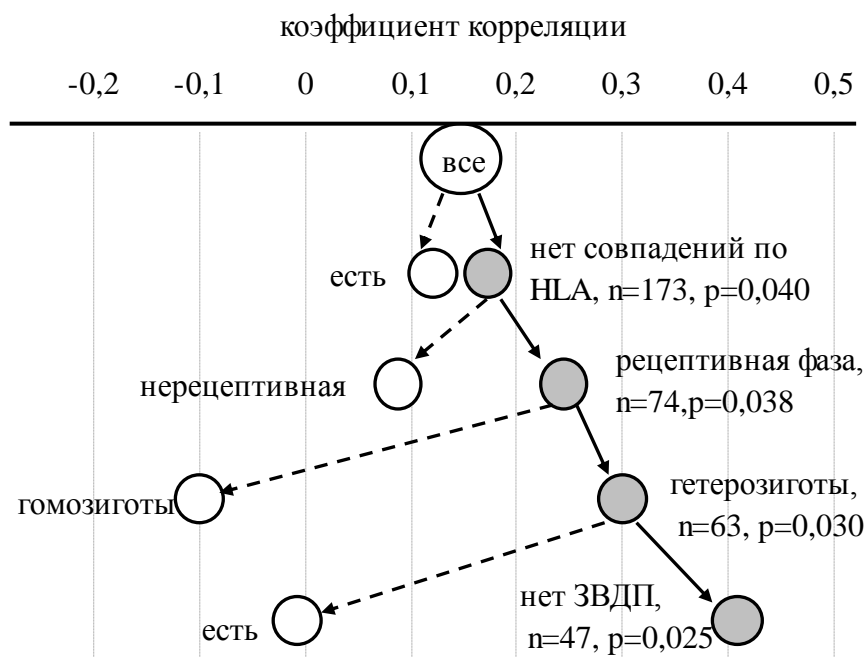


Рисунок 7 — Коэффициенты корреляции взаимных оценок запаховой привлекательности при пошаговом исключении из анализа юношей и девушек менее успешных в поиске партнера

Таким образом, выбор партнера для продолжения рода определяется иммуногенетическим фактором, который экспонируется через его запах. Индивидуальный запах является сочетанием продуктов метаболизма, распада гормонов, жизнедеятельности микроорганизмов, в конечном итоге генетически детерминирован, поэтому естественный запах играет существенную роль при выборе партнера.

Влияние парфюмерных одорантов феромональной и неферомональной природы на половое поведение

В современном мире правильность прочтения невербальной информации искажается огромным количеством парфюмерных средств, в том числе и содержащих феромоны. Было показано, что юноши оценивали запаховые образцы, собранные у девушек в естественных условиях, собранные после нанесения парфюмерной композиции и после нанесения парфюмерной композиции с феромонами, по-разному.

Многофакторный дисперсионный анализ показал, что на изменения субъективного восприятия юношами запаха девушек в различных состояниях влияет ряд факторов (таблица 3).

Таблица 3 — Факторы, влияющие на субъективную оценку привлекательности запаховых образцов девушек

Фактор	Запаховые образцы					
	интактные (n=691)		+ духи (n=594)		+ духи с феромонами (n=608)	
	F _{1,484}	P	F _{1,591}	P	F _{1,605}	P
Сила запаха	8,3	<0,001	11	<0,001	4,27	0,002
Фаза менструального цикла донора запаха	0,3	0,6	9,88	0,002	14,66	0,0001
Генотип донора запаха	4,7	0,03	0,0004	0,985	2,67	0,10
Генотип реципиента запаха	5,8	0,02	2,15	0,14	4,04	0,045
Наличие/отсутствие общих аллелей	0,4	0,5	1,1	0,3	1,1	0,3

Примечание: n — количество субъективных оценок

Девушки, находившиеся в нерцептивной фазе менструального цикла, после нанесения парфюмерной композиции пахли более приятно, по сравнению с рецептивной фазой, однако при использовании духов с феромонами ситуация менялась на противоположную. Данная ситуация была схожа с увеличением аллель специфических ольфакторных оценок, данных юношами девушкам в рецептивную фазу. В случаях с применением девушками в рецептивную фазу парфюмерных изделий с феромонами также происходило дополнительное воздействие на ольфакторные рецепторы юношей, приводящее к положительной активации лимбической системы. В то же время юноши смогли различить генотип девушки только по интактным запахам.

По результатам анализа влияния аллельного состояния генов HLA-DRB1 самих юношей на субъективные оценки привлекательности запаха девушек, выявили, что данный фактор оказывал значимое влияние в случае интактных запахов и интактных запахов, прикрытых духами, содержащими женские феромоны. Гомозиготные юноши воспринимали запах девушек, прикрытый духами с феромонами более привлекательным ($0,7 \pm 0,02$), по сравнению с гетерозиготными ($0,3 \pm 0,01$).

При исследовании у юношей аллель специфических ольфакторных предпочтений и отторжений женского запаха с духами и с духами, содержащими феромоны, получены достоверно значимые отличия от интактных взаимодействий. При применении девушками духов или духов с феромонами количество достоверных комбинаций HLA-DRB1, ассоциированных с положительным выбором, увеличилось до 1 и 2 соответственно. Причем в обоих случаях появилась комбинация, способствующая появлению гомозиготности в последующих

поколениях по HLA-DRB1*15 (таблица 4). Ассоциации этого аллеля с иммунопатологией описаны выше. Из этого следует, что объединение в репродуктивные пары юношей HLA-DRB1*15 с девушками HLA-DRB1*15 биологически нецелесообразно.

Таблица 4 — Сочетания мужских и женских DRB1 аллелей при положительных и отрицательных оценках привлекательности запаховых образцов девушек, собранных в различных состояниях

Запаховые образцы											
интактные		+ духи				+феромоны					
<i>Рецептивная фаза</i>											
+		-		+		-		+		-	
HLA-DRB1		HLA-DRB1		HLA-DRB1		HLA-DRB1		HLA-DRB1		HLA-DRB1	
м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
		1	16	15	15	1	7	15	15	1	12
		13	13			7	15	4	15	1	15
		13	16			15	7			14	12
						16	7			14	15
										17	7
<i>Нерецептивная фаза</i>											
12	1	15	4	1	7	4	7	4	12	8	17
				1	8	4	8	15	7	12	17
				1	12	4	11	15	8	14	11
				1	15	4	12	15	12	14	12
				4	15	4	13			14	13
				7	15	7	12				
				11	15	8	12				
				13	15	13	12				
				14	7	16	12				
				14	15						
				14	13						
				15	7						
				17	7						

Вопрос о влиянии гомозиготности, в том числе и по HLA-DRB1*15, на вынашивание беременности неоднократно обсуждался в литературе. Так, в работе Болдыревой М. В. (2006) у женщин с невынашиванием беременности неясного генеза количество гомозигот DRB1 не отличалось от контрольной группы. В то же время у мужчин из пар, имеющих детей, общее количество гомозигот в данном исследовании было в три раза меньше, чем у мужчин из пар с невынашиванием беременности, что свидетельствует о том, что гомозиготность по гену HLA-DRB1 является неблагоприятным фактором для репродуктивного успеха. Представленные данные согласуются с мнением С Ober (1999), которая делает заключение, что взаимоотношения мать-плод является важной составляющей в сильной селекции против гомозигот.

На основании полученных результатов, можно заключить, что использование дополнительных одорантов ведет к неправильному прочтению сигналов противоположного пола.

В целом, проведенное исследование показало, что HLA-DR участвуют в рецепторном распознавании запахов преимущественно феромональной природы. На данное распознавание в меньшей степени влияет концентрация феромона, а в большей — половые гормоны и их метаболиты.

ВЫВОДЫ

1. Восприятие запахов неферомональной и феромональной природы определяется различными факторами:

а) субъективные оценки привлекательности запаховых образцов неферомональной природы зависят от концентрации вещества, гомо/гетерозиготности по HLA-DRB1 и физиологического состояния реципиента;

б) привлекательность запахов осмоферона разных концентраций определяется физиологическим состоянием и аллельным состоянием гена HLA-DRB1, за исключением концентраций соответствующих уровню андростендиенона в мужском поте.

2. При субъективной оценке запаховой привлекательности юноши и девушки отдадут предпочтения запаховым образцам лиц противоположного пола с набором HLA-DRB1 аллелей не похожим на их собственный.

3. Возможным следствием ольфакторного распознавания и предпочтения является отрицательный ассортативный подбор брачных партнеров, уменьшающий риск появления репродуктивной и иммунной патологии в последующих поколениях. Обнаружена стойкая негативная комбинация женского HLA-DRB1*04 с мужским HLA-DRB1*15, полученная при ольфакторном тестировании как юношей, так и девушек, и не зависящая от фазы менструального цикла девушек.

4. Применение парфюмерных одорантов девушками приводит к увеличению числа аллель специфических ольфакторных комбинаций:

а) применение девушками парфюмерных композиций, не содержащих феромоны, усиливает аллель специфический положительный ольфакторный выбор юношей девушек с патологическим аллелем в генотипе;

б) влияние феромонального одоранта, используемого в женской парфюмерии, направлено на инверсию мужского выбора, где преимущественно отбираются особи с HLA-DRB1*15 аллелем, что может существенно влиять на увеличение репродуктивной и иммунопатологии в последующих поколениях.

5. Установленная в работе роль генов HLA-DRB1 в формировании субъективного восприятия запахов феромональной природы позволяет использовать предложенные методы для неинвазивной диагностики репродуктивного потенциала супружеских пар.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК:

1. Могилина, А. А. Особенности юношей с низкой и высокой чувствительностью к запахам противоположного пола [Текст] / А. В. Бедарева,

В. И. Иванов, Н. А. Литвинова, А. А. Могилина, К. Ю. Зубрикова // Вестник Томского государственного университета. Биология. – Томск, 2011. – № 2(14). – С. 65–72. (35% личного участия)

2. Могилина, А. А. Влияние HLA DRB1 на женские субъективные оценки привлекательности юношей [Текст] / А. А. Могилина, А. В. Шабалдин, Н. А. Литвинова, В. И. Иванов, Л. В. Акинчина // Вестник Кемеровского государственного университета. – Кемерово, 2011. – № 4 (48). – С. 6 - 12. (75% личного участия)

Публикации в других научных изданиях:

3. Могилина, А. А. Взаимосвязь хемосигналов с психофизиологическим состоянием студентов [Текст] / А. В. Рубанникова, М. С. Бедарев, А. А. Могилина, Г. В. Концевая // Материалы X Международной научной школы- конференции студентов и молодых ученых «Экология Южной Сибири и сопредельных территорий». – Абакан, 2006. – № 10. – Т. 2. – С. 127. (30% личного участия)

4. Могилина, А. А. Роль ассортативности по главному комплексу гистосовместимости при выборе партнера [Текст] / А. А. Могилина, Л. В. Акинчина // Материалы III (XXXV) Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Образование, наука, инновации. Вклад молодых исследователей». – Кемерово, 2008. – № 9. – Т. 1. – 43-44 с. (70% личного участия)

5. Могилина, А. А. HLA-совместимость и запаховое предпочтение при выборе партнера [Текст] / А. А. Могилина, Л. В. Акинчина // Материалы IV (XXXVI) Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Образование, наука, инновации. Вклад молодых исследователей». – Кемерово, 2009. – № 10. – Т. 2. – 54 - 55 с. (70% личного участия)

6. Могилина, А. А. Роль главного комплекса гистосовместимости в ольфакторном предпочтении [Текст] / А. А. Могилина // Материалы XVI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов – 2009». – Москва, 2009. – 269-270 с.

7. Могилина, А. А. Особенности ольфакторного отбора по HLA-DRB1* среди неродственных доноров [Текст] / А. А. Могилина, А. В. Шабалдин, Л. В. Акинчина, Н. А. Литвинова, Л. А. Гордеева, О. В. Беленкова, М. П. Мошкин // Вестник Уральской медицинской академической науки. Тематический выпуск по аллергологии и иммунологии. – Екатеринбург, 2009. – №2/1(24). – С 62. (50% личного участия)

8. Могилина, А. А. Особенности ольфакторного отбора по MHC с позиции репродуктивного потенциала [Текст] / А. А. Могилина, А. В. Шабалдин, Л. В. Акинчина, Н. А. Литвинова, В. И. Иванов // Вестник Кемеровского государственного университета. – Кемерово, 2009. – № 4 (40). – С. 18 – 21. (50% личного участия)

9. Могилина, А. А. Роль хемокоммуникаций по HLA на преадаптивном этапе онтогенеза [Текст] / А. А. Могилина, А. В. Шабалдин, Л. В. Акинчина, Н. А. Литвинова, М. П. Мошкин // Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фунда-

ментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов». – Новосибирск, 2009. – 152-153 с. (50% личного участия)

10. Могилина, А. А. Особенности восприятия запахов молодыми людьми [Текст] / А. В. Бедарева, А. А. Могилина, К. Ю. Зубрикова // Труды Томского государственного университета. – Т. 275. – Сер. биологическая: Фундаментальные и прикладные аспекты современной биологии. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010. – С. 165-167. (30% личного участия)

11. Могилина, А. А. Роль репродуктивного состояния, сексуального опыта и HLA-генотипа во взаимной оценке запаха юношами и девушками [Текст] / А. В. Бедарева, А. А. Могилина, Н. А. Литвинова // Тезисы докладов XXI съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова. – М. – Калуга: БЕСТ-принт, 2010. – С. 55. (30% личного участия)

12. Могилина, А. А. Роль ольфакторных сигналов в селекции HLA DRB1 аллелей ассоциированных с репродуктивной патологией в когорте студентов [Текст] / А. А. Могилина, Н. А. Литвинова, А. В. Шабалдин, В. И. Иванов // Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровьесберегающая деятельность в системе образования: теория и практика» – Кемерово, 2011. – Часть II. – 298-301. (75% личного участия)

13. Могилина, А. А. Влияние индивидуальных факторов на восприятие запахов человеком [Текст] / Н. А. Литвинова, А. В. Бедарева, А. А. Могилина // Сборник трудов 7-го Конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». – Судак, 2011. – С. 265-266. (30% личного участия)

14. Могилина, А. А. Роль молекул МНС в восприятии различных запахов у девушек [Текст] / А. В. Цепокина, А. А. Могилина // Материалы VII (XXXIX) Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Образование, наука, инновации. Вклад молодых исследователей». – Кемерово, 2012.– № 13. – С. 153-154. (50% личного участия)

15. Могилина, А. А. Роль молекул МНС в субъективном восприятии запахов у человека [Текст] / А. А. Могилина, А. В. Шабалдин, А. В. Цепокина // Материалы VII сибирского съезда физиологов с международным участием. – Красноярск, 2012. – С. 365-366. (75% личного участия)

Список сокращений

HLA – главный комплекс гистосовместимости человека (human leucocyte antigens)

МНС – главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex)

ЗВДП – заболевания верхних дыхательных путей

Подписано в печать Формат 60x84/16. Бумага офсетная №1.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,2. Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в типографии: ООО «Печатный двор Кузбасса»
650000 г. Кемерово пр. советский, 67. тел. (3842) 367334
E-mail: 8923511122@mail.ru