

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И НЕГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНДРОСТЕНОНУ

Ключникова М. А., Вознесенская В. В.

ФГБУН Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, Москва, Россия (119071, Москва, Ленинский проспект, 33), e-mail:klyuchnikova@gmail.com

Обонятельная чувствительность человека чрезвычайно переменчива. Одно из проявлений этой изменчивости – специфическая anosmia, т.е. избирательное снижение, или полная потеря обонятельной чувствительности по отношению к отдельным запаховым веществам. По разным оценкам, от 30 до 50 % людей не детектируют запах летучего стероида андростенона (АНД). АНД – стероид гонадного происхождения, наиболее известный классический феромон. У рецептивных самок свиней АНД способствует принятию характерной позы лордоза. Этот стероид присутствует в продуктах из свинины, сельдерее, трюфелях, а также в моче, плазме крови и подмышечных выделениях человека. Переменчивость в обонятельной чувствительности к андростенону – удобная модель для исследований в области химической экологии, генетики, физиологии и психофизики обоняния. Обонятельная чувствительность к андростенону в значительной мере контролируется такими факторами, как генотип, пол, возраст и индивидуальный опыт. В обзоре проанализированы накопленные на сегодняшний день собственные и литературные данные по вопросу регуляции обонятельной чувствительности к андростенону у человека и животных.

Ключевые слова: специфическая anosmia, андростенон, обонятельные рецепторы, обонятельная чувствительность.

THE ROLE OF GENETIC AND NON-GENETIC EFFECTS IN REGULATION OF OLFACTORY SENSITIVITY TO ANDROSTENONE

Klyuchnikova M. A., Voznessenskaya V. V.

A. N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution RAS, Moscow, Russia (119071, Moscow, Leninski prospekt, 33), e-mail:klyuchnikova@gmail.com

Human olfactory sensitivity is extremely variable. Individuals with specific anosmia, or “odor blindness”, have significantly increased sensitivity thresholds to particular odorants, though they show normal general olfactory acuity. About 30-50% of human population is unable to detect the odor of the volatile steroid androstenone(AND). AND is a gonadal steroid, widely known as a classical pheromone. Receptive pig females show lordosis in response to AND. This steroid is found in pork, celery, truffles as well as in urine, blood plasma, underarm secretions in humans. The phenomenon of variation in olfactory sensitivity to volatile steroid androstenone is useful as a model in ecological, genetic, physiological and psychophysical studies to provide insight into fundamental basis of odor perception. The olfactory sensitivity to androstenone is influenced by such factors as genotype, sex, age and individual experience. This paper reviews accumulated data on the role of genetic and non-genetic effects in regulation of olfactory sensitivity to androstenone in human and animal models.

Key words: specific anosmia, androstenone, olfactory receptors, odor perception.

Введение

Для человека свойственна высокая индивидуальная изменчивость в обонятельной чувствительности. Разнообразие отмечается как в отношении общей остроты обоняния, так и в отношении интенсивности восприятия и качественной оценки запаха некоторых веществ. Достаточно хорошо известно явление специфической anosmia, или «запаховой слепоты», под которым понимают неспособность здорового человека с нормальной общей остротой обоняния распознавать запах определенного вещества в той концентрации, которая доступна для большинства людей [3, 9]. Всего описано около десяти специфических anosmий к различным группам химических соединений, среди которых у человека наиболее

распространена специфическая anosmia к летучему стероиду андростенону (5 α -андрост-16-ен-3-ону). Это явление притягивает к себе интерес ученых уже более полувека, представляя собой уникальную модель, позволяющую раскрыть глобальные механизмы функционирования обонятельного анализатора млекопитающих. Накопленные данные свидетельствуют о том, что обонятельная чувствительность к андростенону (АНД) в значительной мере контролируется такими факторами, как генотип, пол, возраст и индивидуальный опыт, краткому рассмотрению которых посвящен данный обзор.

Вариабельность в обонятельной чувствительности к андростенону у человека

Согласно данным масштабных зарубежных исследований, от 30 до 50 % индивидуумов в популяции обладают специфической anosmией к андростенону [8, 15]. По нашим оценкам, в европейской части России АНД (3.13x10⁻³ % р-р в минеральном масле) не детектируют чуть меньше половины (49 %) опрошенных [1, 2]. Интересно, что чувствительные к АНД люди описывают этот запах по-разному. Индивидуумы с низкими порогами детекции чаще характеризуют его как неприятный, напоминающий мочу или пот запах, тогда как люди с высокими порогами чувствительности – как приятный, сладковатый, мускусный или цветочный запах. Дихотомическое распределение порогов обонятельной чувствительности к андростенону в экспериментальной выборке Дж. Лейбоуз и Ч. Вайсоки [27] представлено на рис.1.

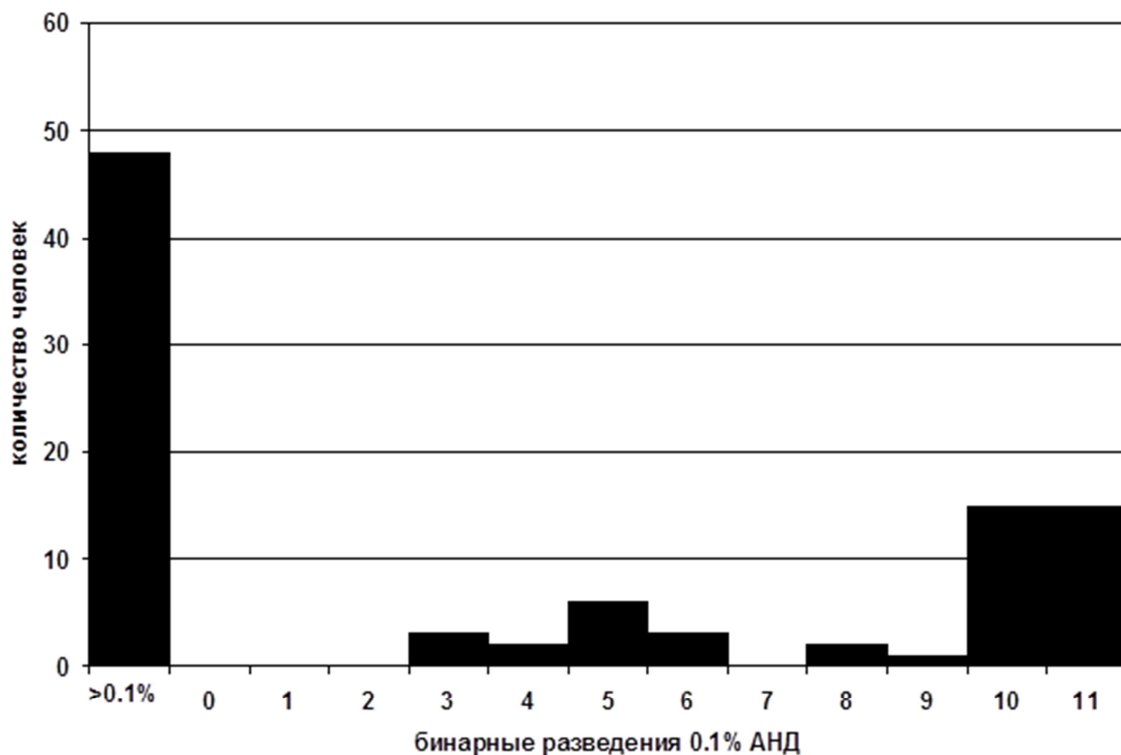


Рис. 1. Распределение порогов обонятельной чувствительности к андростенону в выборке испытуемых из США (по [27])

Функциональное значение специфической аносмии к АНД у человека непонятно. Андростенон (5 α -андрост-16-ен-3-он) – С19-стероид гонадного происхождения, один из наиболее известных классических феромонов. У рецептивных самок свиней АНД способствует принятию характерной позы лордоза [32]. Этот стероид присутствует в продуктах из свинины, сельдерее, трюфелях. Соединение также обнаруживается в моче, плазме крови и подмышечных выделениях человека [17]. АНД и близкий ему по структуре стероид андростадиенон предполагают в качестве кандидатов на роль модуляторных феромонов человека, однако это остается недоказанным. В литературе описывают влияние андростенона на настроение, сексуальное поведение и сексуальную привлекательность у людей [12, 14, 30].

Уже в самых ранних работах, посвященных изучению явления специфической аносмии у человека [8, 20], была выдвинута гипотеза о том, что каждой разновидности аносмии соответствует генетический дефект специализированной обонятельной рецепторной клетки. Позднее в исследованиях на близнецах и при анализе родословных было подтверждено, что обонятельная чувствительность к андростенону в значительной мере определяется генетическими факторами. В работе Ч. Вайсоки и Г. Бичама [43] совпадение по способности или неспособности распознавать запах АНД в парах идентичных (монозиготных, однойцовых) близнецов составило 100 %, тогда как в парах неидентичных (дизиготных, разнойцовых) близнецов лишь 61 %. Коэффициент корреляции между порогами чувствительности к АНД у однойцовых близнецов был равен 0.95, а у разнойцовых – 0.22, что подтверждает значимость вклада генетических факторов. Близкие по значению корреляции были получены на другой выборке близнецов независимой группой исследователей [19]. Анализ семейных родословных (67 семей из окрестностей г. Филадельфия, США) показал сложный характер наследования обонятельной чувствительности к АНД. Исследователями рассматривалась гипотеза, объясняющая наблюдаемое распределение через возможное сцепление признака с X-хромосомой, однако дальнейшего подтверждения и развития она так и не получила [46].

На обонятельную чувствительность к андростенону оказывают влияние пол, возраст и индивидуальный обонятельный опыт. Так, было описано значительное снижение чувствительности к АНД и близкому по структуре стероиду андростадиенону с возрастом, в особенности у мужчин в период полового созревания [13, 21, 45]. Доля специфических аносмиков по отношению к АНД мужского пола в возрастной группе 15–20 лет в три раза превышает таковую в возрастной группе 9–14 лет [13]. Более того, в отношении АНД был описан феномен индукции обонятельной чувствительности у человека. В исследовании Ч. Вайсоки половина испытуемых со специфической аносмией к АНД после ежедневных

принюхиваний (трижды в день по 3 мин) приобрела чувствительность к запаху в течение одной-трех недель после начала экспозиции [44]. У изначально чувствительных к АНД людей также снижаются пороги чувствительности к этому веществу после повторных предъявлений запаха [41]. Полагают, что в основе проявления индуцированной чувствительности к запахам может лежать два механизма: периферический (реализуется на уровне рецепторного звена обонятельного анализатора) и центральный (за счет центральных влияний). В пользу периферического механизма пластичности у человека говорят исследования, выполненные с отведением электроольфактограмм от обонятельного эпителия человека: амплитуда электрофизиологического ответа возрастает в процессе экспозиции к АНД наряду с индукцией обонятельной чувствительности к стероиду у людей, исходно малочувствительных к андростенону [41]. Возможно, центральные влияния также стимулируют индукцию обонятельной чувствительности. Так, экспозиция нечувствительных испытуемых к АНД в условиях эксперимента с одной «выключенной» ноздрей приводила к снижению порогов чувствительности к АНД в одинаковой мере в обеих ноздрях [28].

В исследовании, выполненном на впечатляющей своим объемом выборке близнецовых пар (всего 917 человек из 4-х стран), был оценен вклад генетических и средовых факторов в вариабельность обонятельной чувствительности к АНД [24]. В основе анализа лежало допущение о том, что монозиготные близнецы имеют полностью идентичный набор генов, а дизиготные – только наполовину идентичный, в то время как обе разновидности близнецовых пар в одинаковой степени подвержены действию средовых факторов. По результатам данной работы, было получено, что аддитивные генетические эффекты объясняют 28 % фенотипической вариабельности в интенсивности восприятия запаха АНД и 21 % в отношении оценки приятности/неприятности запаха. Возможно, не слишком высокие оценки вклада генетических факторов явились следствием погрешности в определении чувствительности при помощи “scratchandsniff” (потри и понюхай) тестов, которые в большинстве случаев проводились дистанционно, в неконтролируемых условиях. Однако для запаха лимона, использованного в том же исследовании в качестве контроля, роль генетических факторов вообще оказалась пренебрежимо мала.

OR7D4 – рецептор андростенона у человека?

Наиболее значимым событием в области хемосенсорных наук за последние десятилетия стало открытие обширного семейства генов обонятельных рецепторов [11]. Позднее, в 2004 году эта работа была удостоена Нобелевской премии в области физиологии и медицины. Обонятельные рецепторы (ОР) по своей структурной организации, способности связываться с G-белками и активировать их, были отнесены к суперсемейству семидоменных трансмембранных белков-рецепторов, ассоциированных с G-белками

(GPCR) [22, 26]. По всей видимости, связывание с одорантами (запаховыми сигналами) и активация ОР происходит согласно известным принципам взаимодействия лиганд-рецепторов. Особенно впечатляет широта спектра обонятельных рецепторов. В геноме мыши насчитывается около 1000 функциональных генов ОР [47, 48], у человека их значительно меньше – около 350 [16, 50]. В целом, у млекопитающих гены ОР составляют 3–5 % от общего числа генов в организме. Несмотря на то, что количество функциональных обонятельных рецепторов велико, число запахов, которые мы можем детектировать, несравнимо больше. На основании того, что существует множество обонятельных рецепторов с уникальным спектром лигандов, и того, что каждое пахучее вещество распознается многими типами рецепторов, был сделан вывод о существовании комбинаторного принципа кодирования сигнала на уровне рецепторного звена обонятельного анализатора [29, 34].

Относительно недавно была разработана методика функциональной экспрессии отдельных генов обонятельных рецепторов в культуре клеток [7, 49], которая позволила исследователям протестировать *in vitro* ответ на стимуляцию андростеноном и близким по структуре андростадиеноном более 85 % всего набора вероятных обонятельных рецепторов человека [23]. В результате для дальнейшего подробного исследования был выбран рецептор OR7D4, дававший наиболее выраженный ответ на предъявленные стероиды. Наиболее часто встречающийся в популяции продукт аллельного варианта гена этого рецептора-RT избирательно реагировал на стимуляцию обоими стероидами. Продукт другого аллельного варианта гена-WM, отличающийся всего двумя аминокислотными заменами, не давал ответа ни на один из 66 протестированных одорантов. Благодаря комбинации молекулярно-биологических и психофизических методов, Келлеру (Keller) и соавт. удалось показать, что испытуемые с генотипами *RT/WM* или *WM/WM* менее чувствительны к запахам АНД и андростадиенона, а также оценивают этот запах как более приятный, чем испытуемые, обладающие генотипом *RT/RT*. Несмотря на то, что при проведении статистического анализа исследователями были учтены наблюдавшиеся гендерные и этнические различия в обонятельной чувствительности, генотип *OR7D4* объяснил лишь 19 % вариабельности в интенсивности восприятия и 39 % вариабельности в отношении качественной характеристики запаха стероидов. В свете современной теории комбинаторного кодирования запаха кажется сомнительным представление о том, что летучие стероиды детектируются исключительно одним типом обонятельных рецепторов. Однако данное исследование заслуживает особого внимания как первая экспериментальная попытка связать между собой функционирование обонятельного рецептора *in vitro* и восприятие запахов человеком. Значимость *OR7D4* как генетического фактора,

определяющего обонятельную чувствительность к АНД, была подтверждена в работе другой независимой группы ученых [25]. В этом же исследовании была предпринята попытка провести анализ ассоциаций между данными по чувствительности к андростенону у близнецовых пар и их генотипами, определенными при помощи 2,3 млн SNP (single nucleotide polymorphism – одиночный нуклеотидный полиморфизм) маркеров, расположенных по всему геному. Авторы работы выявили наиболее значимую ассоциацию фенотипов с участком на 9 хромосоме человека (*rs10966900*), где нет генов обонятельных рецепторов. Сами исследователи приводят несколько объяснений своим результатам: 1) использованные snp маркеры покрывали лишь 38 % генов обонятельных рецепторов, и, следовательно, рецептор стероидов мог оказаться «вне поля зрения»; 2) существуют другие генетические факторы помимо генов обонятельных рецепторов, которые контролируют обонятельную чувствительность к летучим стероидам.

Генетическая модель специфической anosмии к летучим стероидам

Значительный вклад генетических факторов в вариабельность обонятельной чувствительности к летучим стероидам подтверждается существованием модели специфической anosмии к андростенону, разработанной на основе инбредных линий лабораторных мышей [37]. У мышей лабораторных линий описаны и другие крайние варианты обонятельной чувствительности, соответствующие некоторым специфическим anosмиям у человека [18, 31, 42]. Модель специфической anosмии к АНД была разработана при сотрудничестве Монелловского центра химических чувств (США) и ИПЭЭ РАН на линиях инбредных мышей – CBA/J и NZB/B1NJ, выбранных при предварительном скрининге из 28 доступных на тот момент линий Джексоновской лаборатории. Мыши линии CBA/J более чем в 2000 раз чувствительнее к андростенону, чем мыши линии NZB/B1NJ [37]. Пороги обонятельной чувствительности мышей на уровне поведения были определены с использованием трех различных методов, которые показали сходные значения для минимальных детектируемых концентраций [38]. У животных также отмечается разница в чувствительности между самками и самцами (самки имеют более высокие пороги детекции). Как и для людей, для мышей линий CBA/J и NZB/B1NJ был показан эффект индукции обонятельной чувствительности к андростенону, а также к его аналогам [35]. Через 3 недели экспозиции к этому стероиду в режиме 16 часов в сутки чувствительность к андростенону у семинедельных мышей линии CBA/J возросла в 200–400 раз, у мышей линии NZB/B1NJ в 64–128 раз [6]. Экспозиции к андростенону мышей линии CBA/J в том же режиме в раннем онтогенезе (14–28-ой день развития) привели к увеличению чувствительности к андростенону в возрасте 7–9 недель в 600 раз по сравнению с животными контрольной группы [36, 39]. В процессы индукции

чувствительности к АНД у мышей вовлечены как основная обонятельная, так и вомероназальная системы [40].

На основе классического генетического скрещивания линий NZB/B1NJ и CBA/J в ходе совместной работы ученых из Монелловского Центра (США) и ИПЭЭ им. А. Н. Северцова РАН был проведен анализ связей между фенотипом (чувствительностью к андростенону) и ДНК-маркерами (99 микросателлитных, 41 SNP) [1, 5]. Анализ фенотипов гибридов F2 показал сложный характер наследования: распределение порогов чувствительности для всей выборки было отлично от нормального, были отмечены достоверные различия между чувствительностью к андростенону у самок и самцов, а также у отдельных групп реципрокных гибридов. Поэтому нами был проведен анализ локусов как для всей выборки гибридов, так и в отдельности для самцов и самок, с включением ковариат при помощи алгоритмов, включенных в программу R/QTL [10]. При анализе ассоциаций между порогом обонятельной чувствительности к андростенону и ДНК-маркерами выявлены предположительные ($p < 0.63$) локусы, контролирующие чувствительность к андростенону на 2 (*rs3023694*), 12 (*rs3684371*) и 17 (*rs3675244*) хромосомах. Эти 3 локуса аддитивно объясняют 25 % фенотипической вариабельности признака. При анализе, выполненном для отдельных групп животных с включением ковариат, помимо ряда предположительных локусов, был обнаружен достоверный ($p < 0.05$) локус на 10 хромосоме (*D10Mit14*) у самцов, объясняющий распределение порогов внутри групп малочувствительных и высокочувствительных животных, а также достоверное эпистатическое взаимодействие между маркерами на 2 хромосоме (*D2Mit266*) и X хромосоме (*rs3723498*) у самок (LODfull $p < 0.05$, LODint $p < 0.05$). Нами был проведен поиск обонятельных рецепторов, варианты которых могли бы объяснять специфическую аносмию к андростенону, в областях найденных локусов по базе данных PosMed. Так, были обнаружены рецепторы на 2, 11, 10, 1 и X хромосомах мыши. Обонятельные рецепторы в геноме расположены кластерами [48], что не позволяет соотнести полученные нами сцепления с отдельными генами. Помимо рецепторных дефицитов на чувствительность к андростенону могли бы оказать влияние и другие факторы, например, вариации в центральном звене обонятельного анализатора или поведенческие особенности животных (пороги чувствительности к андростенону были определены с использованием методики обучения). При поиске в заданных областях по ключевому слову «olfaction» – «обоняние» в базе данных PosMed было обнаружено большое количество генов. Например, среди этих генов на 12 хромосоме рецептор соматостати на *Sstr1* и каталитическая субъединица фосфоинозитид-3-киназы *Pik3cg*. Соматостатин – важный нейромодулятор в структурах обонятельной системы, а фосфоинозитид-3-киназа, по всей видимости, принимает участие в передаче обонятельного

сигнала на уровне обонятельных сенсорных нейронов [33]. На 17 хромосоме, локус на которой в большей степени характерен для самок, расположены гены рецепторов *Lhcgr* и *Fshr*. В то же время хорошо известен тот факт, что обонятельная чувствительность самок меняется в зависимости от стадии эстрального цикла. Интересно, что малочувствительные кАНД мыши линии NZB/B1NJ имеют очень высокий уровень агрессивности по сравнению со многими другими инбредными линиями и, в частности, с СВА/Ж. Мы также провели QTL-анализ показателей межсамцовой агрессии на этой модели [4]. Доверительные интервалы для достоверного локуса на 10-ой хромосоме (*D10Mit14*), частично объясняющего чувствительность к андростенону, и локуса, выявленного для показателей межсамцовой агрессии на той же хромосоме (*rs3693721*), перекрываются, что указывает на сцепление генов или плейотропный эффект. Повышенная агрессивность и специфическая anosmia к летучим стероидам, по всей видимости, являются отчасти генетически связанными признаками.

Мы также соотнесли наши результаты анализа ассоциаций с описанными выше данными о генетических факторах, полученными Келлером с соавт. [23] и Кнапила с соавт.[25]. Гомолог гена *OR7D4* у мыши – *Olfir867* расположен на 9 хромосоме (19.8 Мб). Находившийся в ближайшем положении к *Olfir867* в нашем исследовании SNP маркер (*rs3683183*, 9 хромосома 20.9 Мб) не объяснял наблюдаемой вариативности в чувствительности к андростенону у гибридов F2 (LOD оценка 0.8, ANOVA $p=0.21$). Выявленные в работе Кнапила с соавт. наиболее значимые локусы имеют соответствующие гомологичные участки на 4 и на 12 хромосоме мыши. Если на 4 хромосоме мыши нами не было выявлено значимых сцеплений, то на 12 хромосоме гомолог гена *AHR*(15.78 сМ), вблизи которого был расположен статистически значимый пик в популяции человека, хорошо попадает в определенный нами интервал локуса (0-26 сМ, пик 10.6 сМ). Генов обонятельных рецепторов, как уже обсуждалось выше, в этом интервале нет. Тем не менее сопоставление результатов исследований, касающихся генетической регуляции обонятельной чувствительности кАНД у людей и у линий лабораторных мышей, указывает на перспективность детального изучения роли локуса на 7 хромосоме человека.

Заключение

Специфические anosmii концептуально представляют собой исключительно интересную модель для разноплановых исследований обонятельной чувствительности человека и животных. Наиболее подробное научное описание специфической anosmii на сегодняшний день дано на примере anosmii к феромону хряка андростенону. Вариативность в детекции запаха летучего стероида андростенона находится под

влиянием таких факторов, как генотип, пол, возраст, индивидуальный опыт. Однако более конкретные генетические и физиологические механизмы, за счет которых реализуются эти влияния, ещё во многом не раскрыты. Можно достаточно уверенно сказать, что индивидуальное разнообразие в чувствительности к летучим стероидам, в частности, к андростенону и близкому ему по структуре андростадиенону, связано с вариациями генов обонятельных рецепторов, в том числе с аллелями гена *OR7D4*. Но при этом ряд данных, полученных как на человеке, так и на животных, позволяет предположить, что в регуляцию вовлечены и другие генетические факторы, природу которых ещё только предстоит определить.

Работа выполнена при поддержке грантов МК-709.2012.4 и РФФИ 12-04-32079 мол_а.

Список литературы

1. Вознесенская В. В., Ключникова М. А., Родионова Е. И., Вознесенская А. Е., Амбарян А. В., Кваша И. Г., Клинов А. Б. Генетическая вариабельность в обонятельной чувствительности человека // Генофонды и генетическое разнообразие: сб. ст. – М., 2011. – С.147-150.
2. Вознесенская В. В., Ключникова М. А., Родионова Е. И., Вознесенская А. Е. Обонятельная чувствительность человека к летучим стероидам: роль генетических и средовых факторов // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 12. – С. 48-49.
3. Ключникова М. А., Вознесенская А. Е., Родионова Е. И., Вознесенская В. В. Специфическая anosmia в свете современных представлений об обонятельной рецепции млекопитающих // Сенсорные системы. – 2011. – Т. 25, № 1. – С. 32-45.
4. Ключникова М. А., Вознесенская В. В. Генетическая регуляция межсамцовой агрессии у домового мыши // Доклады Акад. наук. – 2011. – Т. 436, № 1. – С. 136-138.
5. Ключникова М. А., Вознесенская В. В. Регуляция агрессивного поведения у домового мыши. Роль летучих стероидов на примере андростенона. – Саарбрюкен: LAP LambertAcademicPublishing, 2011. – 224 с.
6. Соколов В. Е., Вознесенская В. В., Вайсоки Ч. Д. Индуцированная чувствительность к одорантам: новый феномен // Доклады Акад. наук. – 1996. – Т. 347, № 3. – С. 843-847.
7. Abaffy T., Matsunami H., Luetje C. W. Functional analysis of a mammalian odorant receptor subfamily // J Neurochem. – 2006. – Vol. 97, № 5. – P. 1506-1518.
8. Amoore J. E. Specific anosmia: a clue to the olfactory code // Nature. – 1967. – Vol. 214, № 5093. – P. 1095-1098.

9. Amoore J. E., Pelosi P., Forrester L. J. Specific anosmias to 5 α -androst-16-en-3-one and ω -pentadecalactone: the urinous and musky primary odors // *Chemical Senses and Flavor*. – 1977. – Vol. 2, № 4. – P. 401-425.
10. Broman K. W., Wu H., Sen S., Churchill G. A. R/qlt: QTL mapping in experimental crosses // *Bioinformatics*. – 2003. – Vol. 19, № 7. – P. 889-890.
11. Buck L., Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition // *Cell*. – 1991. – Vol. 65, № 1. – P. 175-187.
12. Cowley J. J., Johnson A. L., Brooksbank B. W. The effect of two odorous compounds on performance in an assessment-of-people test // *Psychoneuroendocrinology*. – 1977. – Vol. 2, № 2. – P. 159-172.
13. Dorries K. M., Schmidt H. J., Beauchamp G. K., Wysocki C. J. Changes in sensitivity to the odor of androstenone during adolescence // *DevPsychobiol*. – 1989. – Vol. 22, № 5. – P. 423-435.
14. Filsinger E. E., Braun J. J., Monte W. C., Linder D. E. Human (*Homo sapiens*) responses to the pig (*Susscrofa*) sex pheromone 5 alpha-androst-16-en-3-one // *J Comp Psychol*. – 1984. – Vol. 98, № 2. – P. 219-222.
15. Gilbert A. N., Wysocki C. J. The smell survey results // *National Geographic*. – 1987. – Vol. 172. – P. 514-525.
16. Glusman G., Yanai I., Rubin I., Lancet D. The complete human olfactory subgenome // *Genome Res*. – 2001. – Vol. 11, № 5. – P. 685-702.
17. Gower D. B., Ruparelia B. A. Olfaction in humans with special reference to odorous 16-androstenes: their occurrence, perception and possible social, psychological and sexual impact // *J Endocrinol*. – 1993. – Vol. 137, № 2. – P. 167-187.
18. Griff I. C., Reed R. R. The genetic basis for specific anosmia to isovaleric acid in the mouse // *Cell*. – 1995. – Vol. 83, № 3. – P. 407-414.
19. Gross-Isseroff R., Ophir D., Bartana A., Voet H., Lancet D. Evidence for genetic determination in human twins of olfactory thresholds for a standard odorant // *NeurosciLett*. – 1992. – Vol. 141, № 1. – P. 115-118.
20. Guillot M. *Physiologie Des Sensations - AnosmiesPartiellesEtOdeursFondamentales // *Cr HebdAcad Sci*. – 1948. – Vol. 226, № 16. – P. 1307-1309.
21. Hummel T., Krone F., Lundstrom J. N., Bartsch O. Androstadienone odor thresholds in adolescents // *HormBehav*. – 2005. – Vol. 47, № 3. – P. 306-310.
22. Kajiya K., Inaki K., Tanaka M., Haga T., Kataoka H., Touhara K. Molecular bases of odor discrimination: Reconstitution of olfactory receptors that recognize overlapping sets of odorants // *J Neurosci*. – 2001. – Vol. 21, № 16. – P. 6018-6025.

23. Keller A., Zhuang H., Chi Q., Vosshall L. B., Matsunami H. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception // *Nature*. – 2007. – Vol. 449, № 7161. – P. 468-472.
24. Knaapila A., Tuorila H., Silventoinen K., Wright M. J., Kyvik K. O., Cherkas L. F., Keskitalo K., Hansen J., Martin N. G., Spector T. D., Kaprio J., Perola M. Genetic and Environmental Contributions to Perceived Intensity and Pleasantness of Androstenone Odor: An International Twin Study // *Chemosens Percept*. – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 34-42.
25. Knaapila A., Zhu G., Medland S. E., Wysocki C. J., Montgomery G. W., Martin N. G., Wright M. J., Reed D. R. A genome-wide study on the perception of the odorants androstenone and galaxolide // *Chem Senses*. – 2012. – Vol. 37, № 6. – P. 541-552.
26. Krautwurst D., Yau K.W., Reed R. R. Identification of ligands for olfactory receptors by functional expression of a receptor library // *Cell*. – 1998. – Vol. 95, № 7. – P. 917-926.
27. Labows J., Wysocki C. Individual differences in odor perception // *Perfumer & Flavorist* – 1984. – Vol. 9, № 1. – P. 21-26.
28. Mainland J. D., Bremner E. A., Young N., Johnson B. N., Khan R. M., Bensafi M., Sobel N. Olfactory plasticity: one nostril knows what the other learns // *Nature*. – 2002. – Vol. 419, № 6909. – P. 802.
29. Malnic B., Hirono J., Sato T., Buck L. B. Combinatorial receptor codes for odors // *Cell*. – 1999. – Vol. 96, № 5. – P. 713-723.
30. Pause B. M. Are androgen steroids acting as pheromones in humans? // *PhysiolBehav*. – 2004. – Vol. 83, № 1. – P. 21-29.
31. Price S. Specific anosmia to geraniol in mice // *NeurosciLett*. – 1977. – Vol. 4, № 1. – P. 49-50.
32. Reed HC, Melrose DR, Patterson RL. Androgen steroids as an aid to the detection of oestrus in pig artificial insemination // *Br Vet J*. – 1974. – Vol. 130, № 1. – P. 61-67.
33. Spehr M., Kelliher K. R., Li X. H., Boehm T., Leinders-Zufall T., Zufall F. Essential role of the main olfactory system in social recognition of major histocompatibility complex peptide ligands // *J Neurosci*. – 2006. – Vol. 26, № 7. – P. 1961-1970.
34. Touhara K. Odor discrimination by G protein-coupled olfactory receptors // *Microsc Res Tech*. – 2002. – Vol. 58, № 3. – P. 135-141.
35. Voznessenskaya V., Chukhray E., Poltorack O., Wysocki C. Induced sensitivity to androstenone and DMCMC, a non-steroid analog of androstenone, in inbred mice // *Chem Senses*. – 1997. – Vol. 22, № 2. – P. 188.
36. Voznessenskaya VV, Wysocki CJ. Exposure of mice to androstenone induces behavioral sensitivity to androstenone // *Chemical Senses*. – 1994. – Vol. 19, № 5. – P. 648-649.
37. Voznessenskaya V. V., Parfyonova V. M., Wysocki C. J. Induced olfactory sensitivity in rodents: A general phenomenon // *AdvBiosci*. – 1995. – Vol. 93. – P. 399-406.

38. Voznessenskaya V. V., Wysocki C. J., Chukhrai E. S., Poltorack O. M., Atyaksheva L. F. Is there a time during neonatal development for maximal imprinting for odor? // In Johnston, RE, Müller-Schwarze, D and Sorensen, PW (eds), *Advances in Chemical Signals in Vertebrates* Kluwer, New York. – 1999. – P. 617-622.
39. Voznessenskaya V. V., Wysocki C. J., Chukhrai E. S., Poltorack O. M., Atyaksheva L. F. Long-lasting Effects of Chemical Exposures in Mice // In Johnston, R. E, Müller-Schwarze, D. and Sorensen, P. W. (eds), *Adv. in Chem. Signals in Vertebrates*, New York. – 1999. – P. 563-571.
40. Voznessenskaya V. V., Klyuchnikova M. A., Wysocki C. J. Roles of the main olfactory and vomeronasal systems in the detection of androstenone in inbred strains of mice // *Curr Zool.* – 2010. – Vol. 56, № 6. – P. 813-818.
41. Wang L., Chen L., Jacob T. Evidence for peripheral plasticity in human odour response // *J Physiol.* – 2004. – Vol. 554, № Pt 1. – P. 236-244.
42. Wysocki C. J., Whitney G., Tucker D. Specific anosmia in the laboratory mouse // *Behav Genet.* – 1977. – Vol. 7, № 2. – P. 171-188.
43. Wysocki C. J., Beauchamp G. K. Ability to smell androstenone is genetically determined // *ProcNatlAcadSci U S A.* – 1984. – Vol. 81, № 15. – P. 4899-4902.
44. Wysocki C. J., Dorries K. M., Beauchamp G. K. Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people // *ProcNatlAcadSci U S A.* – 1989. – Vol. 86, № 20. – P. 7976-7978.
45. Wysocki C. J., Gilbert A. N. National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogenous // *Ann N Y Acad Sci.* – 1989. – Vol. 561. – P. 12-28.
46. Wysocki C. J., Beauchamp G. K. Individual differences in olfaction // *Genetics of Perception and Communications.* – New York: Dekker, 1991. – P. 353-373.
47. Young J. M., Trask B. J. The sense of smell: genomics of vertebrate odorant receptors // *Hum Mol Genet.* – 2002. – Vol. 11, № 10. – P. 1153-1160.
48. Zhang X., Firestein S. The olfactory receptor gene superfamily of the mouse // *Nat Neurosci.* – 2002. – Vol. 5, № 2. – P. 124-133.
49. Zhuang H., Matsunami H. Synergism of accessory factors in functional expression of mammalian odorant receptors // *J Biol Chem.* – 2007. – Vol. 282, № 20. – P. 15284-15293.
50. Zozulya S., Echeverri F., Nguyen T. The human olfactory receptor repertoire // *Genome Biol.* – 2001. – Vol. 2, № 6. – P. 0018.

Рецензенты:

Бутовский Руслан Олегович, доктор биологических наук, профессор, программный директор Фонда «Устойчивое Развитие», г. Москва.

Блохин Геннадий Иванович, доктор с-х наук, профессор, зав. кафедрой зоологии ФГБОУ
ВПО РГАУ-МСХА им. К. А. Тимирязева МСХ РФ, г. Москва.