УДК 612.017.1 : 616-097.3 : 618.4 : 618.3

Д.А. Тарбаева, Б.И. Кузник, Э.Д. Загородняя, С.А. Иозефсон

ФУНКЦИЯ HLA В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, д.м.н., профессор А.В. Говорин, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС

В обзоре представлены современные данные о роли HLA в репродуктивном процессе. Рассматриваются механизмы реализации функции классических и вновь выявленных антигенов главного комплекса гистосовместимости. Обсуждаются новые гипотезы о роли молекул HLA в физиологически протекающей беременности и при ее патологии.

Участие в репродукции человека является одной из важных физиологических функций главного комплекса гистосовместимости, обусловленной основной функцией – контролем иммунного ответа [1, 9].

Следует отметить, что с проблемой «HLA и репродукция» связано само открытие системы HLA. Первооткрыватель системы HLA иммуногематолог, лауреат Нобелевской премии Жан Доссе, в 50-х годах прошлого века поставил перед собой задачу, найти способ выявления Аг гистосовместимости. При этом в работе он исходил из следующих соображений: ребенок, находящийся в утробе матери, содержит часть Аг, полученных от отца, и против них иммунная система матери должна развивать иммунный ответ, синтезируя соответствующие антитела (Ат). Данные Ат, выделенные из крови матери, могли быть использованы для идентификации Аг, против которых они были образованы. Идея оказалась верной и плодотворной, поскольку Ж. Доссе действительно удалось получить Ат, распознающие первый обнаруженный им HLA-антиген, названный «MAC», и тем самым индуцировать поток работ с использованием этого метода для выявления других неизвестных специфичностей [9]

Для животных система генов главного комплекса гистосовместимости является одной из ведущих при выборе брачных партнеров с целью удовлетворения сильнейшего инстинкта – продолжения рода. Известно, что мыши, крысы не только распознают своих сексуальных партнеров из сородичей

и «осуществляют» дифференциацию между ними с помощью молекул МНС, но и «улавливают» даже точечные мутации в этих соединениях [25]. Это связано с тем, что у животных молекулы МНС являются переносчиками пахучих веществ, получивших наименование феромоны. Указанные соединения влияют на распознавание, выбор партнёра, гнездовое поведение и селективный блок беременности. При этом различные молекулы МНС не ограничиваются функцией пассивного переноса, а влияют на экспрессию запаха [15].

У человека данный механизм сильно ослаблен, но и он присутствует при выборе сексуального партнера. Установлено, что у людей с разными вариантами генов HLA биологические жидкости различаются по запаху [24]. Оказалось, что запах тела и его эмоциональное восприятие определяется главным образом степенью «похожести» или «непохожести» по МНС. При этом отдаётся предпочтение «непохожести», что должно приводить к увеличению гетерозиготности у потомства, но не к накоплению определённых вариантов МНС [17].

Работы, посвященные изучению роли антигенов HLA в возникновении патологии беременности, проводились с 70-х годов прошлого века. Повышение числа совпадений супругов по антигенам HLA было выявлено как среди женщин, страдающих привычным невынашиванием, так и перенашивающих беременность [1, 5, 6, 12, 13, 22]. В частности, в исследованиях С.А. Иозефсона [5] установлено, что у женщин с невынашиванием чаще, чем у беременных с физиологическим течением гестации, встречались антигены A3, A23, A29, A9, A1, B12, B52, B7, DR7, DR3. Анализ показал, что при невынашивании беременности совместимость по антигенам HLA мужа и жены встречается в 6,3 раза чаще, чем при нормальной беременности. При перенашивании беременности чаще встречались HLA A2, A11, B8, B40, DR6.

В настоящее время, благодаря развитию методов молекулярной генетики, появилась реальная возможность проводить HLA-типирование на уровне генов. В институте иммунологии МЗ РФ выполнены исследования, в которых предпринята попытка изучения особенностей HLA-DRB1 генотипа у

обоих партнеров в парах с привычным невынашиванием. Оказалось, что в группе с невынашиванием снижено количество мужчин, несущих в генотипе специфичность HLA-DRB1*01 и повышено число женщин, имеющих в генотипе HLA-DRB1*04 [1].

В последние 20 лет особенно интенсивно проводятся исследования по проблеме «HLA и болезни» [1, 3, 8, 9, 12]. Отмечено, что носительство определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости значительно выше при некоторых заболеваниях, что свидетельствует о генетически детерминированной предрасположенности, или, иначе говоря, «запрограммированном риске» возникновения у человека той или иной патологией. Особенно это положение справедливо для заболеваний, имеющих аутоиммунную или иммунодефицитную компоненту. Привычное невынашивание беременности обусловлено не только иммунологическими, но и инфекционными, эндокринными, анатомическими и генетическими причинами. Среди них особую группу составляют воспалительные и невоспалительные заболевания эндометрия, такие как эндометрит и эндометриоз. В исследованиях Л.И. Аноховой [4], обнаружена предрасположенность к развитию эндометрита родильниц, имеющих антигены A1, A3, A9, A10, B5, B7, B17 и фенотипы A3, A10; B5, B15; B5, B17; B7, B18. При эндометриозе же чаще встречались антигены A28, A32, B5, B16, B37, B41, B44, B61 [11].

В основе иммунологических нарушений, ведущих к отторжению эмбриона, лежат аутоиммунные и аллоиммунные процессы. При аутоиммунных процессах фактором агрессии становятся собственные ткани материнского организма. К числу таковых относят антифосфолипидный синдром [8]. Обнаружена положительная ассоциация между антигенами HLA-A29, HLA-B22 и нарушением репродуктивной функции, связанной с циркуляцией антифосфолипидных антител. В связи с этим можно предположить, что у части женщин из «проблемных» пар невынашивание обусловлено доклиническим проявлением аутоиммунного процесса.

В регуляции иммунитета при репродукции принимают участие HLA-G и E специфичности [1, 9, 14, 16, 18]. Во время имплантации единственным инвазирующим чужеродным элементом становятся производные наружного клеточного слоя бластоцисты – симпластические комплексы, а затем – интерстициальный цитотрофобласт. В отличие от циркулирующих материнских лимфоцитов, несущих на своей поверхности полиморфные антигены HLA первого и второго классов, инвазирующие клетки цитотрофобласта не содержат этих классических антигенов. Напротив, они экспрессируют неклассические, неполиморфные молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса – HLA-G и HLA -E, которые, не являясь рецепторами для Th, не приводят к антигенспецифическому, цитолитическому действию циркулирующих в крови матери Тс и в тоже время препятствуют лизису инвазирующего цитотрофобласта местными, децидуальными натуральными киллерами (NK-клетками) и макрофагами [18].

В настоящее время из продуктов этих неклассических генов наиболее изучены антигены HLA-G [14]. Всего установлено 14 аллельных вариантов HLA-G, в свою очередь кодирующих 4 мембраносвязанные (HLAG1-G4) и 3 растворимые формы молекул (HLA-G5-G7). Физиологическая функция указанных молекул лежит в основе развития толерантности организма матери по отношению к плоду. Реализация этого механизма осуществляется через блокировку активности NK-лимфоцитов [16]. Согласно современным представлениям, HLA-G презентируют антигены γσТ-клеткам и в тоже время защищает трофобласт от цитотоксических эффекторных механизмов. Было показано, что ингибирование NK-активности является результатом взаимодействия между HLA-G и киллингингибирующими рецепторами NK-клеток, в частности CD94/NKG2A. Наряду с этим HLA-2 может вызывать анергию и апоптоз цитотоксических CD8+-Т-клеток и активировать продукцию цитокинов, способствующих росту плода.

Выяснено, что в лютеальной фазе менструального цикла отмечается рост числа NK. В первом триместре беременности их количество еще более

повышается. Этот процесс отражает физиологическую роль NK в контроле чрезмерной инвазии трофобластов и предотвращении местной инфекции. Однако при избыточной функции NK-клеток, или при недостаточной экспрессии HLA-G, могут возникать такие осложнения, как гестоз и привычное невынашивание [1, 21, 23]. В этом процессе участвуют NK, несущие маркер CD69+, а HLA-G антигены являются фактором, регулирующим активность натуральных киллеров (CD69+). Установлено, что низкая экспрессия HLA-G на фоне высокой активности NK ассоциируется с развитием повторных спонтанных выкидышей. Не подлежит сомнению, что указанный феномен обусловлен тем, что в организме женщин с переношенной беременностью полностью отсутствуют цитотоксические Т-лимфоциты, активность которых была бы направлена против клеток мужа и способствовала бы возникновению спонтанной родовой деятельности [1]. При этом в значительном проценте случаев установлена совместимость между супругами по антигенам HLA, которая не позволяла активироваться Т-эффекторам, активно участвующим в процессе родоразрешения [9].

Существует более 30 теорий возникновения гестоза (инфекционная, генетическая, иммунная, теория плацентарной ишемии, эндокринная, кортико-висцеральная и др.), но ни одна из них не давала до последнего времени исчерпывающего ответа на причину возникновения указанной патологии. Несомненным является факт, что гестоз – болезнь, связанная с имплантацией плодного яйца, патогенетические механизмы которой закладываются на ранних сроках беременности, и только родоразрешение прерывает данный патологический процесс. Вместе с тем, установлено, что при гестозе гомозиготность супружеских пар по HLA выявлялась в 6 раз чаще, чем при физиологически протекающей беременности, причем количество идентичных антигенов было прямо пропорционально степени тяжести гестоза. При этом чаще выявлялись HLA: A3, A10, B5, B7, B27, DR2, DR3; фенотипы: A1 – A10, A3 – A10, B5 – B15, B5 – B17, B7 – B8, B8 – B18, DR2 – DR3; гаплотипы – A3B5DR2; A10B7DR1 [3].

В связи с открытием HLA-G генов мы еще больше приблизились к пониманию этиологии гестоза. В группе исследований, выполнявшихся в соответствии с разделом программы 13 Международного Воркшопа (США, 2002), посвященным изучению физиологической роли продуктов гена HLA-G в репродукции, был установлен следующий факт: продукты HLA-G генов принимают непосредственное участие в обеспечении нормально протекающей беременности, и нарушение этой экспрессии может приводить к развитию такого тяжелого осложнения, как преэклампсия [21]. Большинство исследователей придерживаются мнения, что пусковым фактором формирования преэклампсии является недостаточная инвазия трофобласта, которая может быть связана со сниженной экспрессией HLA-G и агрессией со стороны NK [23]. В результате трофобласт не «прорастает» в материнские спиральные артерии, что приводит к уменьшению плацентарной перфузии. Возникающая на границе мать/плод гипоксия, в свою очередь, инициирует запуск провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге приводит к эндотелиальной дисфункции [10]. При этом установлено, что такого рода нарушения связаны с наличием у больных гена HLA-G3 [21]. Иммунизация же лимфоцитарной взвесью в качестве средства терапии привычного невынашивания и гестоза приводит к повышению экспрессии на трофобласте HLA-G антигенов и тем самым реактивирует ослабленный местный иммунный ответ, способствует синтезу регуляторных цитокинов, в том числе факторов роста, которые стимулируют развитие плаценты и обеспечивает нормальное развитие эмбриона/плода [21].

Помимо экспрессии на трофобласте HLA-G, антигены в мембранно-связанной или в растворимой формах принимают непосредственное участие в регуляции иммунной системы и другими способами. В частности, они обнаружены на эндотелии сосудов матки. Одновременно с этим, кроме регуляции активности NK, HLA-G оказывают прямое супрессивное воздействие на деятельность CD4+ и CD8+ клеток, а в растворимой форме осуществляют контроль васкуляризации плаценты [19].

В свою очередь HLA-E специфичности регулируют цитотоксичность Vδ2-субпопуляции Т-лимфоцитов путем запуска их апоптоза [16, 24]. Нарушение этого эффекта и возрастание процента последней субпопуляции цитотоксических Т-клеток на фоне снижения Vδ1-лимфоцитов играют далеко не последнюю роль в развитии патологии беременности.

С окончанием беременности в норме экспрессия HLA-E и HLA-G молекул прекращается. Обнаружение их вне периода беременности может являться прогностическим признаком развития онкозаболеваний [20].

Известно, что HLA 2 класса, представляющие локусы DR, DQ, DP, экспрессируются сравнительно ограниченным числом клеток – В-лимфоцитами, макрофагами, моноцитами, активированными Т-лимфоцитами [1]. Также не подлежит сомнению, что В-лимфоциты, отвечающие за гуморальное звено иммунного ответа, переходя в плазматические клетки, продуцируют антитела (Ат). При наступлении беременности лимфоциты эндометрия вырабатывают соответствующие Ат против отцовских HLA-антигенов. Эти антитела получили наименование блокирующих, так как они связывают HLA-антигены отца, экспрессируемые плодом, защищая их от эффекторных клеток иммунной системы матери. Наиболее рано появляются Ат к антигенам II класса гистосовместимости; они обнаруживаются уже на 5 неделе гестации. Эти Ат защищают плод от материнских естественных киллеров, способствующих отторжению эмбриона. Сходство супругов по Аг тканевой совместимости приводит к похожести зародыша на организм матери, что становится причиной недостаточной антигенной стимуляции иммунной системы женщины, благодаря чему необходимые для сохранения беременности реакции не запускаются. В результате описанного феномена фетальные клетки воспринимаются как чужеродные, что приводит к самопроизвольному прерыванию беременности [9].

Механизм предрасположенности к привычному невынашиванию может быть обусловлен гиперсекрецией фактора некроза опухолей-α (ФНОα), кодируемого HLA-геном 3 класса на границе плодово-материнских тканей. Как

известно, одной из причин преждевременных родов считается высвобождение в амниотическую жидкость ФНОα. Предрасположенность к избыточной выработке этого цитокина периферическими лимфоцитами отчасти обусловлена генотипом HLA-DR. Выявлена корреляция как между аллелями HLA-DR1 и HLA-DR3 и высоким уровнем ФНОα, так и между этими аллелями с одной стороны и идиопатической потерей беременности – с другой [9].

В настоящее время большое число работ сфокусировано на роли цитокинов в возникновении осложнении беременности [9, 10]. Согласно устоявшимся представлениям, имплантация эмбриона и течение физиологической беременности ассоциированы со сдвигом цитокинового баланса в сторону доминирования факторов с иммуносупрессорной активностью. В соответствии с концепцией цитокинового сдвига, предложенной Т. Вегманном [25], в течение беременности в зоне матки угнетается продукция цитокинов Th_1 (IL-2, ФНО-α, IFN-γ), в то время как синтез цитокинов Th_2 (IL-4, IL-6 и IL-10) усиливается. Этот сдвиг в свою очередь изменяет направление местного иммунного ответа на антигены плода и вносит вклад в развитие плаценты и эмбриона, тогда как нарушение баланса Th_1/Th_2 является причиной развития патологии беременности. В случае преобладания цитокинов Th_1 имеет место недостаточное внедрение трофобласта, приводящее к внутриутробной задержке развития плода, преэклампсии, преждевременным родам и даже к потере беременности. В тоже время чрезмерная продукция цитокинов Th_2 при резко сниженном содержании цитокинов, синтезируемых Th_1, может сопровождаться неограниченной инвазией трофобласта, приводящей к приращению плаценты или к персистентной трофобластической болезни. При гестозе наблюдается повышение уровня интерлейкинов 1β, 2, 6 и TNFα, причем концентрация их увеличивается с нарастанием степени тяжести гестоза и достигает максимальных значений при тяжелом токсикозе [7, 10]. В исследованиях Л.Е. Мурашко и др. [7] установлено, что уровень TNFα был повышен не только при развившемся гестозе, но и в группе риска до шестнадцатой недели

беременности, т.е. до клинической манифестации. Благодаря аномальной активации иммунной системы, возникает реакция, напоминающая отторжение трансплантанта. Важным подтверждением иммунных нарушений при гестозе является то, что первая беременность чаще сопровождается токсикозом. Беременность, до наступления которой применялась барьерная контрацепция с использованием презерватива, впоследствии сопровождается более частым возникновением гестоза [7]. В то же время воздействие отцовских чужеродных Аг при переливании крови и иммунотерапии лимфоцитами отца, а также увеличение продолжительности сожительства перед беременностью, снижает риск развития гестоза [7].

Доказательства участия HLA в контроле репродуктивного процесса на этапе, предшествующем оплодотворению яйцеклетки, были получены А. Зиглером и др. [27]. Исследователи пришли к заключению, что система HLA, осуществляя, контроль над репродуктивным процессом уже на самом начальном этапе возникновения беременности (взаимодействие сперматозоид – яйцеклетка), «позволяет» избежать образования эмбриона с потенциально неоптимальными генетическими и иммунологическими свойствами. Оказалось, что выявляемые в сперматоцитах и сперматозоидах антигены HLA 1 класса не имеют в своей структуре β_2-микроглобулина и, являясь по существу неполной молекулой HLA, не могут участвовать в иммунных процессах. Эти иммунологически неполноценные молекулы выполняют функцию олфакторных рецепторов, которые не способны распознавать собственные молекулы. Поэтому экспрессированные на сперматозоидах олфакторные рецепторы, попадая в женские пути репродукции, узнают лишь лиганды, отличающиеся от тех, с которыми они взаимодействовали при тестикулярной селекции. Именно таким образом может осуществляться участие HLA-системы в репродукции, реализуемое через партнера.

За последние годы пристальное внимание исследователей привлекает проблема влияния неунаследованных родительских HLA на иммунный ответ у потомства [2]. Несмотря на то, что плод отделен от матери плацентарным

барьером, он является полупроницаемым и небольшое количество плодовых клеток и растворимых антигенов может проникать от плода к матери и сохраняться у нее продолжительный период времени [5]. Более того, установлено, что материнский микрохимеризм присутствует в крови ребёнка лишь в том случае, если мать и плод совместимы преимущественно по HLA 2 класса (DQB1 и DRB1), но не с HLA 1 класса [34]. При этом взаимный обмен клеток между матерью и плодом может приводить к длительному состоянию микрохимеризма как у матери, так и ребёнка. Следовательно, не исключена возможность влияния материнских неунаследованных HLA на формирование центральной толерантности, открытой Р.В. Медаваром еще в конце пятидесятых годов прошлого века.

В заключении нам хочется обратить внимание на новую гипотезу, выдвигаемую Р.М.Хаитовым и др. [9], согласно которой инфекционные заболевания – с одной стороны, и аутоиммунитет – с другой, направляют естественный отбор в области генов иммунного ответа таким образом, что преимущества имеют индивидуумы, «гетерозиготные» по так называемым чувствительным и устойчивым к развитию инфекции генам, сохраняя при этом всё разнообразие генов МНС. Если данная гипотеза найдёт экспериментальное подтверждение, то HLA-типирование откроет новые возможности использования самых разнообразных лекарственных средств, начиная с лечения инфекционных заболеваний и вакцинации, и кончая применением различных иммуномодуляторов, в том числе направленных на сохранение потомства при различных патологических состояниях, сопровождающих беременность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев Л.П., Болдырева М.Н. Пересмотр представлений о роли HLA-антигенов в физиологии и патологии репродуктивного процесса // Физиология и патология иммунной системы. 2004. Том 8, №1. С. 44 - 50.
2. Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н. Влияние неунаследованных родительских HLA на иммунный ответ у потомства // Медицинская иммунология. 2006. № 5-6. С. 587-596.

3. Загородняя Э.Д. Патогенез, терапия, профилактика гестоза: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М.: Чит. гос. мед. институт. 1992. 49 с.
4. Загородняя Э.Д., Анохова Л.И. Распределение антигенов HLA у женщин с эндометритом после кесарева сечения // Цитомедины, цитокины и антигены главного комплекса гистосовметимости (HLA) : сб. науч.тр. / Чит. гос. мед.академия. Чита, 1999. Вып. 2. С.52 - 54.
5. Иозефсон С.А. Этиопатогенетические аспекты прогнозирования, профилактики и терапии осложнений гестации : автореф. дисс. … д-ра мед. наук. Чита: Чит. гос. мед. академия. 1999. 39 с.
6. Исхаков А.Т., Асатова М.М., Расулова М.И. HLA-профили при невынашивании беременности // Иммунология. 1996. № 1. С. 27 - 29.
7. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Бурлев В.А. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов // Акушерство и гинекология. 1995. №6. С. 3-5.
8. Подгорная Т.Г. Рыбина и.В., Рыбакова Е.В., Неволина Е.П. и др. Антифосфолипидный синдром у женщин с нарушением репродуктивной функции и его иммуногенетические маркеры // Иммунология. 2004. № 3. С. 171 – 173.
9. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Предназначение иммунной системы: выполнение физиологических функций, обеспечивающих генетическое постоянство внутренней среды организма // Физиология и патология иммунной системы. 2004. Т. 8, № 8. С. 3 - 14.
10. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А. и др. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности // Акушерство и гинекология. 2006, № 2. С.11 – 15.
11. Целюба Е.А. Патогенетическое обоснование биорегулирующей терапии при эндометриозе : автореф. дисс. … канд. мед. наук. Чита: Чит. гос. мед. академия. 2005. 20 с.

12. Шахгюлян Я.Л., Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Значение HLA-системы в патогенезе привычного невынашивания беременности ранних сроков // Акушерство и гинекология. 2006. № 5. С. 3 – 6.
13. Chong P. J., Manner W. L, Ching W. T. Immunology of recurrent spontaneous abortion // The Female patient. 1995. February. Vol. 20. P. 1 - 4.
14. Grzywacz M., Gorski B., Jakubowska A. et al. Association between HLA – G01018 allele pregnancy complications // J. Reprod. Immunol. 2003. V. 58. № 2. P.162.
15. Jacob S., McClintock M.K., Zelano B. et al. Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor // Nature Genet. 2002. N2. P. 175
16. King A., Allan D.S., Bowen M. et al. HLA-E expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells // Eur. J. Immunol. 2000. V. 30. P. 1623 - 1631.
17. Kostyu D.D., Dawson D.V., Elias S. et al. Deficit of HLA homosygotes in Caucasian isolate. Hum. Immunol. 1993. N 3. P. 135 – 142.
18. Kovats S., Main E., Librach C. HLA-G expressed in human trophoblast // Science. 1990. V. 248. P. 220 - 223.
19. Le Bouteiller P., Piazzato N., Solier C. et al. HLA-G: control of placental local immunity and angiogenesis // J. Reprod. Immunol. ELSEVIER. April 2003. V. 58, № 2. P. 115.
20. Marin R., Mendez R., Pedrinaci S. et al. HLA-E expression in tumor cell lines // Europ. J. of Immunogenetics. April 2002. V. 29, № 2. P. 145.
21. O'Brien J., Dausset E. D., Carosella Ph. et al. HLA-G is a possible candidate gene in genetic susceptibility to preeclampsia // Tissue antigens. XIII International Congress of histocompatibility and immungenetics. Seattle WA. USA. 18—22 May 2002. Suppl. 59. P. 62.
22. Reznikoff-Etievant M.F., Bonneau J.C. et al. HLA antigen sharing in couples with repeated spontaneous abortions and the birth weight of babies in successful pregnancies // Am. J. Reprod. Immunol. 1991. V. 25. P. 25 - 27.
23. Sageshima N., Ishitani A., Omura M. et al. K. Lack of HLA-G expression on trophoblasts: a reexamination of preclamptic placenta // Tissue antigens. XIII

International Congress of histocompatibility and immungenetics. Seattle WA, USA, 18—22 May 2002. Vol. 59, suppl. 2. P. 62.

24. Szereday L., Barakonyi A., Miko E. et al. Gamma/delta T cell subsets, NKG2A expression and apoptosis of Vdelta2+ T cells in pregnant women with or without risk for premature pregnancy termination // J. Reprod. Immunol. ELSEVIER. April 2003. V. 58, № 2. P. 171.
25. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L. et al. // Immunol. Today. 1993. Vol. 14.
26. Worbst B., Zavarzava N., Luszyk D. et al. Molecular form of soluble HLA in body fluids: potential determinants of body odor cues/ Genetica. 1999. N 3. P. 275-283.
27. Ziegler A., Dohr G., Kentenich H. et al. MHC, olfactory receptor genes and mate selection. // Immunology letters. - June 2003. - V. 87. - № 1-3. Special Issue: Abstracts of the 15th European Immunology Congress (EFIS 2003). - June 8-12, 2003. - ELSEVIER S5.2. P. 12.