

Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: BBI



Dagmar Schwambergová

Souvislost tělesného pachu a zdravotního stavu u člověka

Association between human body odour and health status

Bakalářská práce

Školitel: doc. Mgr. Jan Havlíček, Ph. D.

Praha, 2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 13.8.2015

Podpis

Poděkování:

Ráda bych poděkovala vedoucímu své bakalářské práce doc. Mgr. Janu Havlíčkovi, Ph.D. za skálopevnou trpělivost a čas. Také mé poděkování patří rodině a přátelům za neutichající podporu.

Abstrakt

Předmětem bakalářské práce je zhodnocení souvislostí změn tělesného pachu se zdravotním stavem člověka. Cílem práce je vytvořit teoretický přehled dostupných studií týkajících se člověka, které jsou srovnávány se studii prováděnými na savcích. Alterace tělesného pachu v důsledku probíhajícího onemocnění může negativně ovlivňovat nejen atraktivitu potenciálního partnera, ale také může způsobit změnu v behaviorální odpovědi na chemický podnět u ostatních členů druhu. Předpokládá se vznik percepčních adaptací na vyšší citlivost k markerům zdravotního stavu při pohlavním výběru u obou pohlaví. Rozpoznání nemocného jedince může být klíčové při sociálních interakcích, aby nedocházelo k přenosu patogenů, ale při výběru partnera je zdravotní stav i důležitým indikátorem odolnosti proti infekci, která se může uplatnit u budoucích potomků. Hlavní přínos této práce je sumarizace poznatků a vzhled do problematiky změn tělesného pachu v závislosti na zdravotním stavu jedince.

Klíčová slova

tělesný pach, zdraví, pohlavní výběr, atraktivita, čichová percepce

Abstract

The subject of this thesis is to evaluate a link between changes in body odor and health status in humans. The main aim was to create a theoretical overview of the available studies concerning humans, which are compared with studies conducted on mammals. Alteration of body odor due to the ongoing disease may negatively influence not only the odor attractiveness of a potential partner, but also may cause changes in behavioral response to a chemical stimulus for other members of the species. One may assume formation of perceptual adaptations exhibiting sensitivity to markers of health status in both sexes. Recognition of ill individuals may be crucial during social interactions, to prevent transmission of pathogens, but in mate choice the health status may also serve as an important indicator of resistance to infection, which can affect the viability of the offsprings. The main contribution of this thesis is to summarize the knowledge and insights into the area related to changes in body odor, depending on the health status.

Keywords

body odor, health, sexual selection, attractiveness, olfactory perception

Obsah

1. Úvod	1
2. Tělesný pach.....	3
2.1. Faktory ovlivňující tělesný pach.....	4
2.1.1. Genetické faktory	4
2.1.2. Negenetické faktory	6
3. Hodnocení zdravotního stavu u savců na základě čichu.....	8
3.1. Rozpoznávání nemocných jedinců.....	9
3.1.1. Reakce a rozlišení infikovaného jedince	10
3.1.2. Fyziologické reakce na pach nemocných jedinců.....	13
3.1.3. Pohlavní rozdíly v rozlišování nemocných a zdravých jedinců	15
3.1.4. Geny a diskriminace zdravotního stavu	16
3.2. Hodnocení zdravotního stavu u člověka na základě čichu.....	18
4. Alterace pachu v závislosti na zdravotním stavu	20
4.1. Infekce	20
4.2. Metabolické poruchy.....	22
4.3. Strukturální poruchy.....	23
4.4. Ostatní onemocnění.....	24
5. Závěr	25
6. Seznam použité literatury	27

1. Úvod

Tělesný pach může u různých živočišných druhů poskytovat informace o pohlaví, reprodukčním statusu, dominanci i zdravotním stavu jedince. Nejen v kontextu pohlavního výběru je důležitým zdrojem informací o zdraví, tak aby se daný jedinec vyhnul při případném bližším kontaktu přenosu patogenů, což platí obzvláště u sociálně žijících organismů. Při výběru partnera může být tělesný pach také indikátorem rezistence proti infekci, která se může uplatnit u potomků. Pokud je pach pozměněn, často vyvolává u ostatních členů druhu pozměněné behaviorální reakce, které mohou být vyhýbavé. Zřejmě jde o percepční adaptaci na citlivost k identifikaci zdravotního stavu, která se vyskytuje nejen u samic, ale též u samců. Zhodnocení a následné reakci musí předcházet rozeznání zdravých a nemocných jedinců, pach zdravého samce či samice bývá upřednostňován před pachem nemocného. Následné fyziologické reakce na pach nemocného jedince směřují k vyhýbavým behaviorálním reakcím, případně může jít také o přípravu organismu na možné nakažení.

V dostupných studiích prováděných na lidech se ve výsledku ukazují také preference k pachu zdravých jedinců oproti pachu nemocných, i přestože je zdroj tělesného pachu jiný – u člověka především axilární oblast, například u hlodavců především moč. Onemocnění patří k významným negenetickým vlivům, které se podílí na alteraci tělesného pachu, jež se následně dá využít i k možné medicínské diagnostice. Nejvýznamnější z behaviorální perspektivy jsou infekce, které jsou v populaci nejčastější. Ke změně pachu může docházet několika způsoby nebo i jejich kombinacemi. Může jít o důsledek změny mikrobiálního společenstva na povrchu těla, které se podílí na vytváření charakteristického tělesného pachu. Dále může jít o změny hladin androgenních a stresových hormonů jako o vedlejší efekt imunitní odpovědi, nebo i samotná aktivovaná imunita může alterovat tělesný pach. Nemusí však jít jen o nepřímé ovlivnění infekcí, ale parazit může cíleně měnit pach, aby usnadnil například vlastní přenos na jiného hostitele nebo informoval ostatní již o obsazeném hostiteli. Oproti infekcím jsou metabolické a strukturální poruchy dědičné, při přímém kontaktu nepřenosné a jsou také relativně vzácné. U metabolických poruch je tělesný pach pozměněn v důsledku transportních odchylek nebo chybějících enzymů v metabolických drahách a dochází k akumulaci specifických metabolitů, které doprovázejí charakteristickým pachem danou poruchu. Strukturální poruchy jsou

typické degenerativním poškozením tkáně v důsledku nepřítomnosti potřebných strukturálních proteinů a změna tělesného pachu je v důsledku činnosti bakterií na poškozených tkáních.

Alterace pachu v souvislosti se zdravotním stavem je významná v sociálním kontextu u řady druhů savců, včetně člověka. Cílem bakalářské práce je kriticky zhodnotit studie, které byly prováděny na lidech, a vzhledem k jejich nedostatku využít srovnávacích postupů se savčími studiemi. V textu budou nejdříve shrnuty poznatky z výzkumů prováděných na savcích, zejména na hlodavcích, a zjištěné informace budou aplikovány na studie prováděných na lidech. Je kladen důraz zejména na hodnocení zdravotního stavu ostatními jedinci druhu na základě čichu, hlavně v kontextu pohlavního výběru, což souvisí se změnou atraktivity tělesného pachu. Poté je pozornost zaměřena na důvody změn tělesného pachu v rámci probíhajících onemocnění. V práci jsou také možné nedostatky dosavadních výzkumů, u kterých je navrženo případné řešení.

2. Tělesný pach

Tělesný pach vzniká sekrecí a exkrecí těkavých organických látek na povrchu těla; hlavně v oblastech tříselských, chodidel, povrchu hlavy, podpaží, dechu atd. Individuální pach člověka vzniká činností mikrobiální flóry, která využívá produkty kožních žláz – apokrinních, ekrinních a mazových. Mazové žlázy mají funkci ochrannou, tvoří kožní maz, který chrání kůži, má i antimikrobiální funkci; nacházejí se po celém těle až na dlaně a chodidla (Christos & Zouboulis, 2004). Ekrinní, neboli potní, žlázy tvoří pot a organismus ochlazují, jsou také stimulovány emocionálním stavem jedince a ovlivňují vhodnost prostředí pro mikrobiální společenstvo; nacházejí se téměř na celém tělním povrchu s největší hustotou na dlaních, chodidlech a také čele, zádech i krku. Apokrinní žlázy, nacházející se hlavně v podpaží, v oblasti genitálií, prsních dvorců a na tváři, produkují látky bohaté na proteiny, lipidy, mastné kyseliny apod. Jejich maturace je závislá na pohlavních hormonech, sekrece začíná až v pubertě (Groscurth, 2002). Produkované látky jsou bez zápachu, a až bakterie na povrchu kůže je metabolicky přeměňují v organické pachové látky (Shelley *et al.*, 1953). Tyto žlázy jsou hlavním producentem tělesného pachu hlavně v podpaží, které je jako zdroj individuálního pachu u lidí nejdůležitější oblastí.

Mikrobiální společenstvo v podpaží, kde je pro jejich hustoty ideální prostředí, je složeno především z gram-pozitivních bakterií z rodů *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Propionibacterium* a kvasinek rodu *Malassezia*. Zastoupení jednotlivých rodů může kolísat v čase (v průběhu roku) a je pro každého jedince individuální (Leyden *et al.*, 1981). *Corynebacterium* a *Propionibacterium* bývají spojovány se silnějším a intenzivnějším axilárním pachem, jsou také ve větší hustotě nalézány u mužů. *Staphylococcus* je spojován naopak se slabším a kyselejším pachem, ale výsledná vůně jedince je dána převahou jednoho z rodů mikrobiálního společenstva (Rennie *et al.*, 1991). Dle dostupných studií patří rod *Corynebacterium* k primárním činitelům tvorby pachových látek axilárního potu. Neliší se kvantitativně jen u žen a mužů, ale rozdíly jsou i ve věku. Například novorozenci, kteří se narodili přirozenou cestou, tak jejich kůži jako první osidlují vaginální bakterie matky, př. *Lactobacillus* a *Prevotella* (Dominguez-Bello *et al.*, 2010). Později kůži osidlují tradiční jmenované rody bakterií, v dětském věku hlavně stafylokoky, v pubertě pak hojněji propionibakterie a korynebakterie (Cogen *et al.*, 2008).

Zdrojem pachových látek v axilární oblasti jsou mastné karboxylové kyseliny (VFA), thioly a 16-androsteny, které jsou enzymaticky štěpeny z rozpustných látek - prekurzorů bez zápachu, vylučovaných z axilárních žláz. Prekurzory některých pachových látek jsou na povrch donášeny jako kovalentně spojené s glutaminem, od kterého je štěpí proteázou převážně *Corynebacterium* a stávají se vnímatelnými čichem - těkavými (Natsch *et al.* 2003). Karboxylové kyseliny o krátkých řetězcích (C₂-C₅) a středních řetězcích (C₆-C₁₀) jsou považovány za jedny z nejdůležitějších molekul, které se přičiňují na charakteristickém pachu. Hlavní komponentou pachu mezi VFA je 3-methyl-2-hexenová kyselina (3M2H) a 3-hydroxy-3-methyl-hexenová kyselina (HMLA); dalšími jsou kyselina izomáselná, izovalerová, propionová a 2-methyl-máselná (Zeng *et al.*, 1991). Z thiolů je hlavní složkou 3-methyl-3-sulfanylhexa-1-ol, který připomíná vůni tropického ovoce a cibule (Natsch *et al.*, 2004). 16-androsteny, které se vyskytují u lidí a jsou steroidní povahy, jsou hlavně androstadienol, androstadienon a 5 alfa-androstenon. Tyto sloučeniny jsou popisovány jako mající pach moči, pižma nebo někdy také santalového dřeva. (Gower *et al.*, 1994). Steroidní androsteny byly považovány v minulosti za hlavní pachovou složku tělesné vůně, ale jen málo kmenů koryneformních bakterií dokáže přeměňovat prekurzory na pachové látky. Někteří autoři se domnívají, že podíl těchto látek na tvorbu tělesného pachu byl dříve spíše nadhodnocován (Austin & Ellis, 2003).

2.1. Faktory ovlivňující tělesný pach

Pach každého člověka je specifický a individuální. Ovlivňují jej genetické faktory a další vlivy (strava, emocionální stav, reprodukční status a onemocnění), které se v mnoha případech od sebe těžko oddělují.

2.1.1. Genetické faktory

Individuální tělesný pach je ovlivňován geny, čemuž nasvědčují studie prováděné na příbuzných jedincích, převážně na dvojčatech. Monozygotická dvojčata, většinou žijící v jedné domácnosti, jsou dle látek vylučovaných v potu rozlišitelná od nepříbuzných lidí psím čichem (Sommerville *et al.*, 1990, 1994). Vzhledem k tomu, že tělesný pach dvojčat žijící pospolu, může být ovlivněn spíše společným prostředím, nežli genetickým vlivem, přínosnější pro výzkum jsou identická dvojčata žijící odděleně. I lidský čich je schopen rozeznání pachu identických monozygotních dvojčat, v poměru se stejnou mírou úspěšnosti jako duplikovaný vzorek jednoho jedince.

Schopnost přiřazování tělesných pachů dvojvaječných dvojčat bylo signifikantně nižší než u duplikovaného vzorku. Vzájemná podoba vůně jednovaječných dvojčat dokazuje genetický vliv na tělesný pach člověka (Roberts *et al.*, 2005). Nejen percepční studie, ale i rozbor sloučenin vylučovaných potem, naznačuje genetický vliv na tělesný pach a jeho dědičnost. Prekurzory karboxylových sloučenin jsou u monozygotických dvojčat podobné, na rozdíl od nepříbuzných jedinců (Kuhn & Nasch, 2008).

Ve studii Portera (1986) se vzájemně dle pachů poznávali i sourozenci, kteří od sebe byli na delší dobu odloučeni, a dospělí rozlišovali své novorozené příbuzné od cizích nepříbuzných lidí. Pach příbuzného byl v obou případech vždy spolehlivě hodnocen jako známější. Jakmile rodiče poznávali pomocí čichových podnětů své potomky, šlo také o přesné určení určitého příbuzného jedince, i v případě kdy měla matka rozeznat pach dvou svých dětí (Porter & Moore, 1981). Na rozdíl od přesného určování blízkých příbuzných, nebylo poznávání u nepříbuzných, blízkých jedinců – manželek/manželů tak exaktní. Účastníci studie nebyli schopni spolehlivě přiřazovat vzorek pachu ke správnému jedinci (Porter *et al.*, 1985). Olfaktorické podněty při rozeznávání blízkých příbuzných mohou sloužit jako obrana proti inbreedingu a incestu. Při rozeznávání vlastních a nevlastních sourozenců, byla vyšší pravděpodobnost poznání vlastního příbuzného. Také bylo zaznamenáno, že opačná pohlaví v rámci blízké rodiny (bratr-sestra, otec-dcera) jsou si pachově nepříjemná, až averzní (Weisfeld *et al.*, 2003).

Genetický vliv na tělesný pach byl zjištěn také v rámci genu ABCC11, řídící ATP pumpu v apokrinních žlázách. Ten ovlivňuje též typ ušního mazu na suchý a vlhký, díky jedno-nukleotidovému polymorfismu (SNP) 538G>A. Jde také o jediný známý SNP v rámci tělesného pachu. (Yoshiura *et al.*, 2006). Polymorfismus ovlivňuje též kolostrum (Miura *et al.*, 2007). ABCC11 je důležitý pro tvorbu pachových látek vylučovaných apokrinními žlázami. U homozygotů AA je značně redukována tvorba steroidních látek a větvených karboxylových kyselin v potu, mikroflóra však zůstává stejná jako u heterozygotů nebo homozygotů GG. Tento genotyp se vyskytuje hojně v Asii, je spojován se slabším a kyseljším tělesným pachem. Genotyp GG se naopak vyskytuje v západním světě, v Africe je pach hodnocen spíše jako silný (Martin *et al.* 2010).

Geny hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) mají významnou roli v imunitě jedince jako hlavní antigenní systém. Podílejí na rozeznávání vlastních

tělesných struktur a cizorodých částic (Klein, 1975). MHC komplexy se nacházejí na cytoplasmatické membráně buněk a napomáhají T-lymfocytům rozpoznat přítomnost patogenu prezentováním peptidů z vnitra buňky. Pokud MHC prezentuje cizorodé bílkoviny, tak je lymfocyty rozeznávají a mohou spustit imunitní reakci. Každý gen kódující tyto molekuly má několik alel, jejichž kombinací vzniká velká rozmanitost histokompatibilního komplexu nejen u lidí. Například myši dokáží rozeznat jedince pomocí čichu, respektive malých peptidů sloužících jako ligand pro MHC komplex, které se vyskytují jako odorant v moči (Leinders-Zufall *et al.* 2004). Tyto olfaktorické indicie mohou sloužit také při výběru partnera, kdy si myši vybírají jedince opačného pohlaví převážně s odlišným MHC, než mají oni sami (Yamazaki *et al.*, 1976, 1979). Takový výběr může vést k heterozygotnosti potomků, kteří mohou vykazovat efektivnější imunitní reakce v případě vícenásobných infekcí (Penn *et al.*, 2002), a také především zamezovat inbreedingu (Potts *et al.*, 1994). Někteří autoři se domnívají, že u lidí je hodnocení atraktivity pachu na základě MHC (HLA) analogické k hlodavcům (Ober *et al.*, 1997). Ve výzkumu Thornhilla a kol. (2003) byla nalezena preference heterozygotnosti mužů u hodnotících žen a preference žen s odlišným MHC než měli hodnotící muži. Vliv na atraktivitu mužů s odlišným nebo stejným MHC je také u žen závislý na hormonální antikoncepci. Ženám, které nepoužívají hormonální antikoncepci, je příjemnější vůně muže s odlišným MHC, než je jejich vlastní. Naopak při užívání antikoncepce se tento výsledek obrací (Wedekind *et al.*, 1995; Wedeking & Furi, 1997).

2.1.2. Negenetické faktory

Negenetické faktory ovlivňující tělesný pach jsou převážně reprodukční status, emocionální stav, strava. Posledním faktorem v této oblasti je onemocnění, které je hlavním námětem mé práce a bude podrobně rozebráno v dalších kapitolách.

2.1.2.1. Emocionální stav

Emocionální stav člověka může být zaznamatelný čichovou percepcí. Tato schopnost může souviset s možností reakce na stresový stimul v případě například strachu. Množství studií poukazuje na možnou adaptaci příjemce chemického podnětu, která může být podobná u lidí jako u ostatních savců (Kiyokawa *et al.*, 2006). Obecně je pach strachu, stresu hodnocen u savců negativně a zvířata se takových jedinců spíše straní. U lidí je chemický podnět úzkosti/strachu hodnocen také jako nepříjemný, ale

bude potřeba dalších výzkumů, které problematiku osvětlí. Pro příklad uvádím dvě studie.

Pach strachu je hodnocen jako intenzivnější, méně příjemnější a připomíná více agrese, nežli pach, který není vystavený žádnému stresovému podnětu (Ackerl *et al.*, 2002). Při porovnání pachového stimulu radosti a strachu po sledování komedií nebo hororů, byl pach radosti žen i mužů jinými ženami správně rozeznáván. Muži radost u žen dle pachu také rozeznávali převážně správně, ale u mužů precizněji hodnotily pach radosti ženy. Pach strachu byl přesně rozpoznán hlavně u mužů oběma pohlavími, což může souviset s tím, že muži mají tělesný pach mnohem intenzivnější. Ukazuje se, že ženy lépe vnímají olfaktorické signály, které souvisí se změnou emočního stavu (Chen *et al.*, 2000).

2.1.2.2. Strava

Stravovací návyky jsou dalším faktorem, který alteruje tělesný pach. Jedná se o jeden z faktorů, který může mít vliv na sociální interakci určitých jedinců, vzhledem k tomu, že určité potraviny mohou snižovat atraktivitu tělesného pachu. Při konzumaci červeného masa je pach jedinců hodnocen jako intenzivnější, méně příjemný a méně atraktivní, nežli u jedinců, kteří byli na bezmasé dietě (Havlicek *et al.*, 2006). Není však jasné, jak dlouho vydrží vliv masa na atraktivitu pachu, a také kolik masa je nutné zkonzumovat, aby ke změně došlo (Havlicek & Saxton, 2009). Doposud bylo provedeno jen omezené množství výzkumů, které specificky testovaly vliv určitých složek stravy na tělesný pach, nicméně na základě empirické zkušenosti víme, že některé výrazné, aromatické potraviny, například česnek a cibule, ovlivňují pach. Pro příklad Roberts (2005) ve svém výzkumu monozygotních dvojčat doporučuje účastníkům, aby se vyhýbali česneku, cibuli, čili, brokolici, jogurtu, plísňovému sýru, chřestu a silnému koření i bylinám. I nenarozené dítě může vnímat aromatické látky, jež mají schopnost procházet přes placentu matky (např. Schaal *et al.*, 2000).

2.1.2.3. Hormonální změny

Změny hormonů ovlivňují tělesný pach hlavně v období dospívání a během menstruačního cyklu žen. V dětském věku v apokrinních žlázách, které jsou hlavním zdrojem pachových látek, neprobíhá sekrece. K vývoji axilárních žláz dochází až v pubertě, jejich funkci zřejmě ovlivňují steroidní pohlavní hormony, které mají své receptory v těchto žlázách. Se změnou hladiny hormonů jsou stimulovány i žlázy

k vývoji a následné sekreci chemických látek, které metabolizují bakterie na povrchu kůže, ovlivňujících významně tělesný pach jedince (Beier *et al.*, 2005). Mezi sloučeniny produkované v potu od období puberty patří zmiňované mastné karboxylové kyseliny, thioly i 16-androsteny, pre-pubertální období je naopak typické bezpachým potem, který produkují především ekrinní a mazové žlázy.

U lidí je ovulace vizuálně skrytá na rozdíl od některých primátů, avšak v průběhu cyklu se mění hladina gonadotropních hormonů, která je úzce spojena se změnami tělesného pachu. Dá se předpokládat, že zvýšení atraktivity pachu v průběhu ovulace by mohlo být podnětem k určení plodného období ženy. Nejedná se však zřejmě o signál, spíše vedlejší produkt cyklických hormonálních změn v průběhu menstruačního cyklu. Ve folikulární fázi, hlavně v období ovulace, je pach hodnocen jako atraktivnější, nežli v luteální fázi, převážně v době menstruačního krvácení (Havlicek *et al.*, 2006; Singh & Bronstad, 2001). Pokud však žena užívá hormonální antikoncepci, muži hodnotí pach v průběhu cyklu stále stejně (Kuukasjärvi *et al.*, 2004).

3. Hodnocení zdravotního stavu u savců na základě čichu

U celé řady savců je chování často ovlivňováno chemickými podněty, které poskytují informace příjemci o pohlaví, zdravotním stavu, dominanci i reprodukčním statusu odesílatele. Tyto podněty jsou zaznamenávány hlavním čichovým a vomeronasálním orgánem, které mají odlišné receptory, ale přijímají celou škálu těkavých i netěkavých sloučenin (Wyatt, 2003, 2015). Navíc jsou chemické podněty sexuálně dimorfické (Dorries, 1992), stejně tak se liší strukturálně vomeronasální orgán u samic a samců. Tento smyslový orgán je pod kontrolou specifických steroidních pohlavních hormonů. Odlišnosti ve struktuře vomeronasálního orgánu a vnímaných chemických podnětů, umožňují i rozdílnost v chování u jedinců obou pohlaví, nejen při výběru partnera (Segovia & Guillamón, 1993).

Druhy savců, které jsou sociální, žijí ve větších hustotách a mezi které patří i člověk, jsou možnými parazity ohroženější než druhy solitérní (Altizer *et al.*, 2003). Při výběru partnera bývají preferováni samci s výraznými sekundárními pohlavními znaky, kteří jsou odolnější proti parazitům (Zuk, 1995). Nebývají sami napadeni parazity a jejich potomci mohou být rezistentnější proti infekci. Dobře vyvinuté sekundární pohlavní znaky jsou „upřímným“ indikátorem zdraví, který se nedá zfalšovat, protože při onemocnění je nemožné si udržet kvalitní sekundární pohlavní znaky. Energie je

v těchto případech preferenčně využívána do imunitních reakcí (Grafen, 1990). Kvalita těchto znaků tedy negativně koreluje s množstvím parazitů v organismu. Vzhledem ke ko-evoluci hostitelů a jejich patogenů, se dá usuzovat, že se bude stále vyvíjet odpovídající rezistence proti rychle se evolučně měnícím parazitům a jedinci, kteří touto výhodou disponují, budou spíše vybírání jako partneři. Nejen vizuální vjem, ale i olfaktorické nápovědy slouží živočichům k informování se o zdravotním stavu jedince, převážně očicháváním moči a výkalů. Zamezují tím znevýhodnění potomků nižší rezistencí k danému patogenu (Hamilton & Zuk, 1982) a/nebo také přímému styku se samcem a přenosu onemocnění (Able, 1996), též je zdravý jedinec lepším kandidátem pro přispění do rodičovské péče o potomstvo (Kirkpatrick & Ryan, 1991). Jako vhodný savčí model pro testování sociálního chování, pohlavního výběru společně s hodnocením zdravotního stavu čichovou percepcí, jsou hlodavci. Je na nich možné testovat vystavení různým situacím, včetně souvisejících genetických manipulací. Pochopení jejich chování nám může analogicky pomoci porozumět podobným jevům u člověka, u kterého nejsou takové manipulace možné (Young, 2002).

3.1. Rozpoznávání nemocných jedinců

Většina výzkumů prováděných na hlodavcích předpokládá vyšší selekci na ohodnocení zdravotního stavu u samic. Samice, jakožto vybíravější pohlaví - z důvodu že samičí gamety jsou nákladnější nežli samčí, mohou se rozmnožovat jen omezeně často – vzhledem k nákladům spojeným s březostí a s kojením - a ve většině případů musí pečovat o potomstvo (Janetos, 1980), si při volbě mezi jedinci volí samce, který může poskytnout přímé i nepřímé výhody. Přímé výhody mohou být materiální, jde například dary při námluvách, kvalitní teritorium apod. nebo také o otcovskou péči. Nepřímý zisk je genetický, kvalitní geny jsou přenášeny na potomstvo, které může být životaschopnější i odolnější (Møller & Jennions, 2001). Nemocný jedinec však může být spíše rizikem pro potomstvo v podobě neefektivní imunity, i samici samotnou v podobě přenosu infekce, proto se dá očekávat vznik mechanismů, které brání předčasnému přímému kontaktu bez předchozího prověření. Pomocí olfaktorických podnětů může samice modifikovat své chování v závislosti, jestli je pro ni pach samce atraktivní či nikoliv, případně zdali je averzní. Následující studie prováděné na jedincích nakažených parazity poukazují na to, že celá řada savců je schopna rozlišovat zdravé a infikované jedince.

3.1.1. Reakce a rozlišení infikovaného jedince

Při setkání se s pachem infikovaného živočicha se reakce ostatních jedinců stejného druhu mění již z prvotního pozorování. Nemocným se zvířata vyhýbají a preferenčně vyhledávají jedince zdravé, jejichž pach je zřejmě atraktivnější a nepůsobí averzně. Ve studiích, které byly prováděné s nakaženými samci hlodavců chřipkovým virem (Penn *et al.*, 1998), virem karcinomu mléčné žlázy (Yamazaki *et al.*, 2002), virem klíšťové encefalidity (Moshkin *et al.*, 2002), prvokem *Trypanosomou cruzi* (Quiñónez *et al.*, 2011), bakterií *Salmonellou entericou* (Zala *et al.*, 2004) a makroparazitární hlísticí *Trichenellou spiralis* (Klein *et al.*, 1999) je poukázáno na sociální preferenci zdravých samců. V průběhu infekce dochází často ke snížení značení močí, což snižuje i atraktivitu, je též možné, že se díky zánětlivým reakcím ztrácí pachová složka, která moč dělá přitažlivou – viz. níže. Selektce na hodnocení zdravotního stavu může být také ovlivněná rozmnožovacími strategiemi, zdali je druh monogamní či polygamní. Novější studie podporuje hypotézu ohledně prvotní sociální preference - na kterou starší výzkumy byly zaměřeny - infikovaným samcům se samice vyhne a ve většině případů vyhledávají zdravé samce, ale na reprodukční úspěšnost to nemá vliv – viz. níže (Zala *et al.*, 2015).

U myši domácí (*Mus musculus domesticus*) jsou samice přitahovány močí samců, kteří si tak značkují teritorium (Hurst, 1990), proto je také využívána jedinci druhu jako identifikace daného samce. Při porovnávání reakcí samic myši na vzorky moči infikovanými samci chřipkovým virem, neinfikovanými samci a kontrolní vodou, se samice nejméně zdržují u moči infikovaných. Naopak se samice nejdéle zdržují v hnízdech, kde byl umístěn vzorek moči neinfikovaného samce, což může poukazovat na atraktivnost takových samců a preference samic. Časový úsek, který tráví u kontroly a infikované moči, je přibližně stejný, což může svědčit o tom, že nemocní samci nevyvolávají averzní reakci, ale spíše jejich pach ztrácí na atraktivitě. Pach se při nákaze chřipkovým virem stává nepřitažlivý, je pravděpodobné, že se ztrácí odorant, který běžně pach moči samce dělá atraktivní (Penn *et al.*, 1998).

Nejen virus chřipky, ale i virus karcinomu mléčné žlázy myši alteruje pach nemocného jedince, který je pak rozlišen a méně preferován samci i samicemi stejného druhu v porovnání se zdravými jedinci (Yamazaki *et al.*, 2002). Při nákaze klíšťovou encefalitidou, kdy u infikovaných vzrůstá hladina testosteronu, jsou samci naopak atraktivnější a samice u nich tráví déle času. Virus mění jinak endokrinní funkce, než je běžné u ostatních infekcí. Tento jev může být způsobený tím, že virus klíšťové

encefalitidy, na rozdíl od jiných virů, nemá tak dlouhou ko-evoluční historii s myším hostitelem (Moshkin *et al.*, 2002).

V případě nakažení parazitickým prvokem *Trypanosoma cruzi*, si samice myši vybíraly pach nenakažených samců, jehož vzorek navštěvovaly častěji v Y-dvouramenném bludišti. Častější návštěvnost svědčí o vyšší atraktivitě nenakaženého samce (Quiñónez *et al.*, 2011). Bakteriální onemocnění *Salmonellou entericou* ovlivňuje snižuje nejen míru značkování močí u samců, ale dochází také ke snižování atraktivity pachu pro samice. Úpadek atraktivity může souviset se sníženým značením močí, která působí jako sekundární pohlavní znak, který je pro samice indikátorem zdraví jedince a také je pro samce nákladný při boji s infekcí (Zala *et al.*, 2004). Pokud nebyla testována jen preference samice na prvotní výběr, ale i samotná reprodukční úspěšnost samců pomocí analýzy otcovství, tak nebyl zjištěn rozdíl v úspěšnosti rozmnožování u zdravých a infikovaných samců. Prvotní sociální preference však byla stejná jako ve studiích z přechozích let. Ve volné přírodě je možné, že samice preferenčně lokalizují dle pachu samce zdravé a s těmi se i rozmnožují, v laboratorních podmínkách to může fungovat jinak (Zala *et al.*, 2015). I přestože jsou samice schopny rozlišit a vyhnout se nemocným samcům, jejich sexuální receptivita se zdá neměnná. Je potřeba provést další studie, které objasní souvislost prvotní sociální preference samic a přímou reprodukční úspěšnost samců.

Samice hraboše préríjního (*Microtus ochrogaster*) a pensylvánského (*M. pennsylvanicus*) měly zhodnotit samce nakažené hlísticí *Trichinellou spiralis*, která při kontaktu není přenosná. Hraboš pensylvánský upřednostňoval nenakažené jedince, samice trávily delší čas u jejich pachového vzorku. Stejný jev však nebyl dokázán u hraboše préríjního. Výsledky mohou odkazovat na to, že míra averze a neatraktivity může být závislá na přenosnosti parazita, ale může jít také o důsledek odlišných rozmnožovacích strategií. Hraboši préríjní tvoří monogamní společenstva, proto nemusela být selekce na hodnocení zdravotního stavu tak vysoká (Klein *et al.*, 1999).

Nejen infikovaní jedinci způsobují nižší míru a kratší očichávání, společně s vyhýbáním se, ale stejný efekt na recipienty mají i jedinci s aktivovanou imunitou. Ve studiích, kde injekčně vpravili do hlodavců bakteriální endotoxin – lipopolysacharid (LPS) a hemocyanin z děrnatkovitých (*Fissurellidae*) plžů (KLH), které sloužily jako antigenní stimuly aktivující imunitní reakce testovaného organismu, se potvrdilo stejné schéma jako u infikovaných zvířat parazity. Aktivovaná imunita zřejmě působí jako

indikátor právě probíhajícího onemocnění a je pro jedince adaptivní, aby zamezili vlastnímu nakažení.

Pach samců, kteří měli napíchaný KLH – cizí antigeny, byl pro samice méně atraktivní, což se vyznačovalo kratším prozkoumáváním moči a vyhýbání se (Gerlinskaya *et al.*, 2012). Je pravděpodobné, že se snižoval atraktivní odorant v moči, protože se zdroje, které jsou jinak vkládány do údržby kvalitních sekundárních pohlavních znaků, atraktivního pachu, přesouvaly do imunitní obrany organismu. Vliv cizích antigenů na atraktivitu pachu po několika dnech klesá, oproti parazitární nákaze, která se naopak projevuje několik dní po nákaze (Kavaliers *et al.*, 1997). Po několika dnech po injekci hemocyaninu se atraktivita samců vrací a dokonce je i vyšší než u kontrolních samců. Reprodukční úspěšnost samců byla v obou případech podobná, avšak jedinci s KLH ji měli po několika dnech, kdy se zvýšila hodnota protilátek, vyšší – důsledkem je zřejmě vyšší sexuální motivace samců, mechanismus toho jevu však musí být ještě prozkoumán v rámci dalších studií.

Pach potkanů, kterým byl do těla injekčně vpraven LPS – lipopolysacharid, který aktivuje imunitní reakce, byl signifikantně méně čichově zkoumán a častěji zahrabován, než v případě samců „ošetřených“ solným roztokem. Zvířata, která jsou ve studii v pozici recipientů, se také drží častěji na druhé straně testovací komory, což svědčí o averzní reakci k jedincům s aktivovanou imunitou. V případě, že zvířatům s lipopolysacharidem byl vpíchnut interleukin-10, který je hlavním tlumícím cytokinem, se i reakce recipientů utlumily. Naopak při využití samotného interleukinu-1 β , který je hlavním protizánětlivým cytokinem, byla míra vyhýbání se také vysoká. Tyto fakta poukazují na to, že centrální roli v tvorbě chemických podnětů v moči, který informuje ostatní členy druhu, mají zánětlivé reakce, které způsobují metabolické alterace (Arakawa *et al.*, 2010).

Dle dostupných studií lze usuzovat, že v rámci vnitrodruhové komunikace existuje schopnost rozlišit infikované a zdravé jedince. Neparazitovaní samci jsou přitom preferováni při prvotním sociálním kontaktu, ale reprodukční úspěšnost se ukazuje podobná jako u parazitovaných živočichů, toto tvrzení je však potřeba potvrdit dalšími studiemi. Změna pachu u infikovaných jedinců může být v důsledku změny mikroflóry organismu, vedlejšího produktu imunitní odpovědi na infekci, která ovlivňuje hormony, vedlejšího produktu zánětlivých reakcí nebo může také jít o přímý důsledek například ve formě vylučovaných látek z parazita – viz. kapitola 3.

3.1.2. Fyziologické reakce na pach nemocných jedinců

Zjevné vyhýbání se jedincům, kteří jsou nakaženi parazity, by nemuselo být dostatečné, aby nedocházelo k rozmnožování se s nimi. Následující studie naznačují, že napadení samci i samice vzbuzují v ostatních jedincích druhu averzní reakce, které jsou zaznamatelné sníženou citlivostí k bolesti – analgesií. Nedochozí tedy jen k zjevnému vyhnutí se jedinci s neatraktivním pachem, ale může na ostatní působit jako hrozba, stresový podnět.

Samice myši (*Mus musculus*) nereagují jen zjevným nezájmem o infikované samce, ale v závislosti na možném nakažení se spouští neuromodulační mechanismy, které mohou zabraňovat styku s infikovaným jedincem. Samice, které přišly do kontaktu s močí a dalšími tělními sekrety samce napadeného jednobuněčnou *Eimeria vermiformis*, vykazovaly analgesii, redukci bolestivosti, která se často objevuje i v situacích, kdy je živočich vystaven nebezpečí či stresu. Při kontaktu s pachy tělních sekretů po dobu 30 minut, se u samic zvýší aktivita endogenních opioidních systémů, které mají vliv na následné fyziologické reakce, tedy i sníženou citlivost k bolesti. Při kontaktu o délce 1 minuty se spouští kratší analgesie, která má ne-opioidní, serotonergní povahu. Naopak samice, které přišly do styku se zdravým jedincem, tak u nich žádná snížená citlivost k bolesti nebyla zaznamenána. Tento výsledek poukazuje na to, že při pohlavním výběru dává samice přednost neinfikovaným jedincům a infikovaní v nich vyvolávají obavu a/nebo stres (Kavaliers & Colwell, 1993). Při výběru mezi pachovými sekrety, včetně moči, neinfikovaného jedince a kontrolním vzorkem, si samice signifikantně více vybíraly zdravé samce. U rozhodování mezi pachovými sekrety, včetně moči, infikovaných samců a kontrolním vzorkem, o něco více upřednostňovaly pach nemocných. Výsledek poukazuje na to, že samice myši preferují výrazně více pach zdravých jedinců před infikovanými *Eimeria vermiformis* a kontrolou (Kavaliers & Colwell, 1995a). Poměr upřednostnění kontroly nebo nemocného jedince závisí také na infekčnosti. Před propuknutím infekce samice preferují spíše nemocné samce, po začátku infekce není upřednostnění žádné – kontrolu i nemocného volí stejně často, v infekčním stádiu je atraktivita samce snížena natolik, že k němu samice projevují averzi a preferují kontrolu (Kavaliers *et al.*, 1997).

Pokud je recipientní samice sama infikovaná *Heligmosomides polygyrus*, vykazují nižší averzi vůči nemocným samcům. Změna analgesie je nulová, pokud jsou vystaveny krátce pachu samce se stejnou nákazou, v případě infekce *E. vermiformis* je analgesie aktivovaná, ale je výrazně nižší, než u zdravých jedinců. Pokud jsou vystaveny pachu

na delší časový úsek, tj. 30 minut, je analgesie vyšší u obou nákaz, ale stále nedosahuje hodnot jako u nenakažených samic. Zdravotní stav recipienta ovlivňuje averzi a neuromodulační mechanismy v reakci na nemocné jedince druhu, zřejmě v důsledku snadnějšího přenosu parazitů mezi zvířaty (Kavaliers *et al.*, 1998).

U samic myši, které jsou vystaveny zdrojům pachu – sekretům samců, nakažených hlísticí *Heligmosomides polygyrus*, se objevují stejné neuromodulační mechanismy jako v předchozím pokusu. Napadení samci přitom v průběhu pokusu nejevili žádné známky infekce (př. snížená péče o srst, nižší váha). Opět se také potvrdila silná preference samic k pachům zdravých jedinců; při rozhodování mezi pachem infikovaného a kontrolou se ukázalo nesignifikantní upřednostnění nemocného. Samice, které byly vystaveny pachu infikovaných samců po dobu 1 nebo 30 minut, byly pokládány na horké plochy a byly zaznamenány opožděné reakce na bolest, výrazná reakční latence. Naopak samice, vystavené pachu neinfikovaných jedinců a kontrole, reagovaly okamžitě a žádný projev analgesie nebyl přítomen. Při vystavení moči infikovaných samců se největší projev snížené citlivosti k bolesti objevuje těsně po kontaktu s pachem, po 15 minutách se u samic, které byly ve styku s vůní po dobu 1 minuty, vrací nocicepční reakce na původní hodnotu. Myši, které byly vystaveny pachu po dobu 30 minut, se vrací k pre-expozičním hodnotám až po půl hodině. Při využití drog (8-OH-DPAT a naloxon), které brání projevu analgesie, se neobjevuje žádná modifikovaná a neobvyklá tolerance k bolesti. Projev antinocicepce může být součástí reakčních mechanismů, aby se samice při výběru partnera vyhnula infikovaným jedincům (Kavaliers & Colwell, 1995b; Ehman & Scott, 2001).

Napadení *Eimeria vermiformis* a *Heligmosomides polygyrus* nejsou patologická, míra analgesie v těchto případech není tolik závislá na intenzitě infekce. Kratší ne-opioidní analgesie vyvolává obavu a úzkost, které vedou k aktivní obranné reakci, jako je útek. Delší endogenní opioidní analgesie vyvolává stres, který vede k pasivní obranné reakci, jako znehybnění (Kavaliers *et al.*, 2000).

Strach a stres mohou být jedním vysvětlením zvýšení endogenních opioidních látek, vzhledem k tomu, že k jevu dochází záhy po styku s chemickým podnětem (Kavaliers & Colwell, 1995a, 1995b), nemusí být však jediným. Může jít též o snížení sexuální receptivity samic v důsledku nárůstu opioidů, což by nabízelo další možné vysvětlení vyhýbání se infikovaným jedincům (Hammer *et al.*, 1994). Tato teorie je však v rozporu s novějšími výzkumy, př. Zala (2015), které ukazují, že receptivita samic je v zásadě neměnná, rozmnožují se v podobné míře s infikovanými i zdravými samci.

V případě ektoparazitární nákazy vši *Polyplax serrata*, kdy je parazitární kontaminace stykem pravděpodobnější než u endoparazitů, je také vyšší preference pro nenapadené jedince. Samice raději volí pach neparazitovaného samce, a to nehledě na opakování pokusu. Při výběru mezi dvěma neparazitovanými samci, upřednostňují při opakování neznámého. Volba samice je i rychlejší v případě, pokud byla vystavena první den infikovanému a nenapadenému, oproti jiné, která byla v kontaktu s dvěma nezavšivenými. Analgesie v případě 1 i 15 minutového vystavení vzrostla při kontaktu s infikovanými samci. Největší inhibice bolesti byla zaznamenána v obou případech hned po kontaktu, u minutového se vrací na původní hodnotu po 30 minutách, u 15 minutového vystavení je zvýšená i po půl hodině. Druhý den při opakování testování a vystavení známým nemocným samcům, se analgetická reakce samic snižuje, naopak se zvyšuje u samic, které byly v kontaktu s pachem nového infikovaného samce. I v případě styku s novým neparazitovaným samcem se objevila antinocepční reakce, ale byla stále nízká oproti hodnocení zavšivených jedinců. Samice mohou uzpůsobit své reakce v závislosti na tom, jestli je nakažený jedinec nový nebo již známý – novému se rychleji vyhnou. (Kavaliers *et al.*, 2003).

V dostupných výzkumech, které se zabývají nejenom behaviorální reakcí, ale i fyziologickými reakcemi organismu, se ukazuje, že setkání se s infikovaným jedincem je hrozba/stresový stimul. Noví, neznámí jedinci však také vzbuzují obavy, bez ohledu na jejich zdravotní stav. Míra analgesie tedy nemusí plně korelovat s infekčností daných živočichů, ale může se jednat také o reakci na neznámý stimulus. Pokud se samice již setkala s infikovaným samcem, je zřejmě opatrnější při dalším zkoumání, a to hlavně pokud jde o cizí samce (Kavaliers *et al.*, 2014). Sociální chování nemoduluje jen hrozba patogenu, ale i známost se zkoumaným pachem samce, což naznačuje vysokou míru flexibility reakcí recipientních jedinců.

3.1.3. Pohlavní rozdíly v rozlišování nemocných a zdravých jedinců

Většina studií je zaměřená na samice a jejich pohlavní výběr, předpokládají, že selekční tlak na hodnocení zdravotního stavu je u nich vyšší. Avšak i samci jsou v průběhu sociálního života ohroženi nákazou a studie dokazují, že schopnost rozlišení nemocného a zdravého jedince není prioritou samic, ale jde o schopnost ohodnocení zdravotního stavu jiných jedinců stejného druhu, kterou mají obě pohlaví. Samci, kteří byli vystaveni infikovaným samicím hlísticím *Heligmosomides polygyrus* vykazovali preference k zdravým samicím, také u nich docházelo k analgesii, která byla identická s

antinocepce u samic v předchozích studiích. Rozlišování infikovaných a zdravých samic ovlivnila také prvotní sexuální zkušenost, naivní samci neprojevovali tak vysokou míru analgesie (Kavaliers *et al.*, 1998). Samice nakažené *Trichinellou spiralis* byly samci méně preferenčně voleny jako družky. Přechozí sexuální zkušenost samců ovlivnila delší zkoumání pachu samic (Edwards & Barnard, 1987).

Schopnost rozlišit zdravé a nemocné jedince mají i samci, také se u nich projevuje analgesie. Jde zřejmě o důležitou schopnost, která je závislá na předchozí zkušenosti, a která je užitečnou adaptací u sociálně žijících savců.

3.1.4. Geny a diskriminace zdravotního stavu

Studované geny, které jsou důležité pro sociální chování, a s tím související rozlišování infikovaných a neinfikovaných jedinců, jsou převážně oxytocin a geny receptorů estrogenu. Produkty genu pro oxytocin (OT) patří mezi důležité faktory nejen při rozeznávání zdravých a nemocných jedinců u hlodavců, ale také obecně u sociální paměti. Jedinci, kteří mají gen pro oxytocin vyřazený, jsou schopni rozeznání nesociálních stimulů stejně jako myši, které jej mají aktivovaný. V sociálním kontextu jsou však takoví jedinci znevýhodněni a pach už známého člena druhu zkoumají, jakoby se s ním nesetkali (Ferguson *et al.*, 2000). Samice, které měly OT gen knockoutovaný, nedokázaly správně rozeznávat *H. polygyrus* nakažené a neměly averzní reakce. Tyto samice také vykazovaly sníženou míru analgesie, a na rozdíl od samic s funkčním genem, si nedokázaly zapamatovat infikované samce, s kterými se již setkaly, aby na základě této zkušenosti mohly upravit svou obrannou reakci a nezvyšovat hladinu stresu. Zřejmě minimálně jedna alela genu pro oxytocin je potřeba v olfaktorickém rozlišování možné hrozby při setkání s napadeným jedincem druhu (Kavaliers *et al.*, 2005). I při nákaze ektoparazitem *Polyplax serrata* jsou samice s deaktivovaným genem pro oxytocin znevýhodněné a neupřednostňují zdravé samce, jejich míra analgesie je nižší. Naopak například při vystavení samic pachu kočky a samce ve stresu, se stejně jako u myši s aktivním genem pro oxytocin prokázala schopnost pachy poznat a stejná byla i míra analgesie (Kavaliers *et al.*, 2003). Ze studií vyplývá, že jedinci s nefunkčním genem pro OT mají narušenou sociální kognici. Ve výsledku tedy nezáleží na nemocném/zdravém jedinci, který je prozkoumáván, ale na zvířeti, které má nefunkční gen a je neschopné interpretovat získané olfaktorické informace.

Sociální chování je narušené i v případě špatné funkce estrogenů, výzkumně se jejich vliv dá prokázat pomocí knockoutování genů pro jejich receptory ER- α a ER- β . Ve

studii Cholerise *et al.* (2003) byly samice s těmito vyřazenými geny méně schopné rozeznávat už známé jedince, jejich habituace v sociálním kontextu byla nižší. Ukazuje se, že ER- α a ER- β hrají důležitou roli v sociálním chování u hlodavců, protože souvisí s regulací oxytocinu, v případě ER- β přímo se sekrecí hormonu, v případě ER- α s expresí receptorů pro oxytocin. Celá kaskáda sociálního rozpoznávání je závislá na oxytocinu, který je estrogen-dependentní.

U samců je důležitý i účinek vasopresinu (AVP), který je produkčně závislý na androgenech. Vykastrování samci vykazovali nižší schopnost sociálního poznávání, pokud však došlo k implantování testosteronových kapsulí, tak se tato schopnost obnovila. U nekastrovaných potkaních samců při injekčním podání antagonisty vasopresinu se také ukázala narušené rozeznávání členů svého druhu (Bluthe *et al.*, 1990). Samci myši, kterým byl vpíchnut LPS, endotoxin aktivující imunitní reakce, byli vystaveni jedincům, kteří prověřovali jejich pach. Receptory pro AVP jsou zřejmě důležité v případě chemických podnětů znázorňujících nebezpečí, OT receptory naopak v případě zdravých jedinců – „zdravého“ pachu. Receptory pro oxytocin v amygdale v limbickém systému se ukazují jako důležité pro rozeznání a reakci na nemocné jedince, i jiné sociální chování. Receptory pro vasopresin jsou hypoteticky také považovány za důležité při poznávání a v reakcích na podněty hrozby, je však potřeba provést další studie, které hypotézu v tématu rozlišování zdravých a nemocných jedinců vyvrátí či nikoliv (Arakawa *et al.*, 2010).

Celý mechanismus sociálního rozlišování funguje na bázi sítě, která začíná na paraventriculárních neuronech v hypotalamu, kde dochází k nárůstu tvorby oxytocinu, pokud je aktivovaný receptor estrogenu ER- β . Po axonálním výběžku neuronů je přenášen do amygdaly, kde je aktivován estrogenní receptor ER- α , který indukuje tvorbu receptoru pro oxytocin. Do amygdaly přichází také signály z vomeronasálního orgánu a z čichového nervu přes čichový bulbus, kde dochází vlivem oxytocinu k usnadnění sociálního rozlišování (Choleris *et al.*, 2003). Pokud nejsou produkty těchto genů v organismu přítomné, dochází k poruchám poznávání v rámci druhu, je narušená sociální paměť jedince.

Mezi studované geny, které ovlivňují sociální kognici, s čímž souvisí i rozlišení infikovaných a zdravých organismů, patří převážně gen pro oxytocin, receptory estrogenu a u samců i vasopresin. Je potřeba provést další studie, které prověří účinek

vasopresinu na sociální kognici, také by se další výzkumy měly zaměřit i na jiné možné geny, které mohou s touto problematikou souviset.

3.2. Hodnocení zdravotního stavu u člověka na základě čichu

Studii, které jsou zaměřené behaviorálně na identifikaci zdravotního stavu a jsou prováděné na lidech, je jen velmi málo. Většina dostupných výzkumů zaměřuje spíše na medicínský pohled změny tělesného pachu v souvislosti s onemocněním. Po dlouhou dobu byl také lidský čich podceňovaný a většina pozornosti byla zaměřena na zvířecí modely. Dle dvou dostupných studií, které jsou zmíněné níže, vypadá, že se u lidí také vyskytuje behaviorální obranný mechanismus – snaha vyhnout se nemocným jedincům. Další výzkumy však budou potřeba k potvrzení podobného trendu u lidí, jaký je známe z hlodavčích studií.

Pohlavní výběr je u lidí v podobné míře u žen i mužů, ale výzkumy jsou prozatím prováděné jen na mužích a ženy jsou v pozici hodnotících. Ženy také kladou větší důraz při výběru partnera na čichovou percepci a hodnotí ji jako nejdůležitější, na rozdíl od mužů, kteří považují za důležitější vzhled potenciální partnerky (Herz & Cahill, 1997; Herz & Inzlicht, 2002; Havlicek *et al.*, 2008).

Stejně jako u potkanů, kterým byl do těla injekčně vpraven lipopolysacharid, je pach mužů s LPS hodnocen jako méně příjemný, více intenzivní a méně „zdravý“. Participanti ve studii byli rozděleni do dvou skupin, s LPS a s placebem – solný roztok, ke kterým byla přiřazena třetí kontrolní skupina nenošených triček. Kontrolní, čistá trička byla hodnocena jako nejpříjemnější, nejméně intenzivní a „nejzdravější“ oproti nošeným tričkám. Pach mužů s LPS byl signifikantně méně příjemný, intenzivnější a méně „zdravý“ než pachu mužů s placebem, což poukazuje na to, že jsou lidé schopni rozlišit jedince s aktivovanou imunitou, která může značit probíhající onemocnění. Chemický podnět rozeznatelný recipienty může být zaznamenatelný díky dvěma jevům. Jedním z nich je vylučování více stejných substancí, nebo může jít o změny v koncentracích jednotlivých substancí v potu, které by odrážely aktivaci imunitního systému, a informovaly okolí o možné nákaze. Za pomoci plynové chromatografie bylo zjištěno, že hojnost těkavých sloučenin v potu byla nesignifikantně nižší u LPS vzorků, participanti se o něco méně potili. Nárůst interleukinu-6 a faktor nádorové nekrózy TNF- α se podílely na hodnocení intenzity a příjemnosti pachu u LPS vzorků. Tato zjištění mohou napovídat, že lidé v potu vylučují chemické podněty čichově

zaznamatelné ostatními, které recipientům mohou poskytovat nezbytné informace o zdravotním stavu jedince (Olsson *et al.*, 2014).

V případě, kdy byl pach nakažených mužů kapavkou - *Neisseria gonorrhoeae*, hodnocen ženami, se také ukazuje, že vzorky pachu infikovaných jsou méně příjemné. Participanti byli rozděleni do tří skupin, nakažení kapavkou, vyléčení a zdraví jedinci. Vzorky byly sbírány z podpažní jamky na bavlněných polštářcích na tričkách po 60 minutách nošení v konzultační místnosti na nemocničním oddělení pohlavních chorob, zdraví jedinci byli pozváni z prostředí vysoké školy v Kemerovu. Pach nemocných byl hodnocen jako nejméně příjemný a byl popisován často subjektivně jako hnilobný ve více případech než u zdravých a vyléčených mužů. U nemocných jedinců byl také měřena hladina testosteronu a kortizolu, které mohou značit stres organismu, ale jejich nárůst nebyl zaznamenán. Naopak se ve slinných vzorcích objevuje vyšší hodnota imunoglobulinů, které značí aktivaci imunitního systému a negativně koreluje s hodnocením příjemnosti pachu. Změna atraktivity tělesného pachu zřejmě souvisí s aktivací imunitního systému (Moshkin *et al.*, 2012).

Identifikace zdravotního stavu je pro savce, včetně lidí, důležitou součástí sociálního života, nejen v kontextu pohlavního výběru. Výzkum na lidech je z behaviorálního hlediska na počátku a je nutné provést další studie, které budou determinovat hodnocení recipienta a také chemické sloučeniny, které jsou podnětem sloužícím pro rozlišení nemocného a zdravého jedince. Též by se mělo zaměřit na to, zdali pach nemocného je podnět, který je výhodný pro recipienty, aby se vyhnuli případnému nakažení, nebo jde o signál, který by mohl být výhodný i pro infikovaného. Na místo přímého signalizování onemocnění, se zřejmě může jednat jen o snížené signalizování zdraví (vzhledem k přemístění dostupných zdrojů – energie), což by vyústilo ve sníženou atraktivitu takového tělesného pachu. Není ještě zcela jasné, o který typ podnětu či signálu se jedná a je potřeba, aby tento jev byl dále objasněn nejen na zvířecích modelech, ale vzhledem k odlišným hlavním zdrojům tělesného pachu, také pak přímo u lidí. Měla by se také do výzkumu zahrnout škála „nechutenství“, která by mohla být spojena s měřením teploty a imunoglobulinů ve slinách u recipientů, kteří by byli vystaveni pachu infikovaných. Pro hodnotící by mohlo být i snadnější určit míru nechutnosti pachu, nežli určovat, jak moc jim připadá zdravý. „Nechutenství“ mobilizuje imunitní systém, a to i v případě, kdy se nejedná o pohled na stimul jídla (Stevenson *et al.*, 2011, 2012). Pokud by se v dalších studiích potvrdilo, že stejný jev nastává, i když vnímáme nepříjemný zápach, mohl by nárůst imunitních komponent

v těle znamenat přípravu na možné nakažení. Podobný efekt může mít i nárůst opioidů v těle hlodavců, který také stimuluje imunitu jedince (Stefano *et al.*, 1996). Olfaktorický podnět nemusí v tomto případě sloužit jen jako upozornění pro omezení bližšího kontaktu, ale může nepřímo mobilizovat vlastní imunitu v případě možné nákazy. V dalších studiích by také měli být participanti z řad obou pohlaví, aby se stejný trend mohl potvrdit i u žen.

Obě uvedené studie poukazují na to, že aktivace imunity a s ní související snížení atraktivity pachu, vypadá jako přirozený mechanismus, jak zabránit šíření infekce v populaci.

4. Alterace pachu v závislosti na zdravotním stavu

V důsledku onemocnění se mění tělesný pach jedince, který je vylučovaný exokrinními žlázami na povrch těla. Již v dobách Avicenny se využíval tělesný pach k diferenciální diagnostice (Stoddart, 1990). Některé infekce, metabolické i strukturální poruchy, onkologická i duševní onemocnění mají typický zápach, který je ve většině případů nepříjemný a může sloužit jako jeden z diagnostických nástrojů. V dnešní době se s pomocí plynové chromatografie dá udělat rozbor těkavých komponent potu, který odhalí sloučeniny obvyklé pro určitou chorobu ještě dříve, než je zaznamatelná naším nosem.

4.1. Infekce

Infekce jsou široce prozkoumanými onemocněními, při kterých se mění tělesný zápach, a tuto změnu jsou schopni percepčně zaznamenat ostatní členové druhu. Alterace pachu může být způsobena několika možnými způsoby či jejich kombinacemi. Změnou skladby tělesné mikroflóry – hypotéza mikroflóry, která říká, že v důsledku probíhající infekce se mění kompozice mikrobiálního společenstva (Penn & Potts, 1998; Schellinck *et al.*, 1991), jež produkuje charakteristický tělesný pach a se změnou skladby bakterií, se tedy mění i samotný pach.

Vedlejší produkt imunitní reakce na infekci může také způsobovat změny v hladinách steroidních hormonů, což může mít negativní vliv na změnu tělesného pachu jedince. Hladina androgenů, převážně testosteronu, během infekce klesá (Wingfield *et al.*, 2001; Trigunaite *et al.*, 2015) - může to být důsledkem imunosupresivního účinku testosteronu (Folstad & Karter, 1992), který by mohl být i adaptivní, proto aby se energie mohla preferenčně využít na imunitní reakce a vyšší schopnost uspět při boji s patogenem

(Wedekind & Folstad, 1994). Atraktivita samce, kterou určují často sekundární pohlavní znaky, musí být tedy v případě infekce, zanedbána na úkor přežití. Tato hypotéza podporuje výběr partnera v rámci samičího pohlavního výběru, kdy si volí jedince s kvalitními sekundárními pohlavními znaky, kam spadá i atraktivní pach, který si nemocný jedinec není schopný udržet. Tento adaptivní model imunosupresivního účinku testosteronu obsáhne i nemožnost falšovat kvalitní znaky, protože potřebná energie zkrátka není dostupná.

V průběhu infekce se mění hladina nejen androgenů, ale také stresových hormonů. Například chřipkový virus u infikovaných myší zvedá hladinu glukokortikoidů – kortikosteronu v plazmě (Dunn *et al.*, 1989), i u virů, které mají jiného hostitele, např. virus Newcastleké nemoci, docházelo u myší k zvýšení hladiny kortikosteronu (Smith *et al.*, 1982). I u lidí se při infekčním onemocnění zvedá hladina kortizolu, např. v pokusech Reichenberga *et al.* (2001) při využití bakteriální endotoxinu. Avšak ne ve všech případech, kdy byl měřen kortizol, tak došlo k jeho nárůstu v organismu, např. v uvedeném výzkumu Moshkina (2012). Chronický stres je většinou hodnocen jako imunosupresivní, ale akutní, který je často spojen s probíhajícím infekčním onemocněním, může povzbudit humorální imunitu (Elenkov & Chrousos, 1999). I přes vliv stresu na průběh onemocnění, je nemožné říci, že jsou stresové hormony jediným zdrojem změny pachu, protože nepříjemný zápach vzniká i bez naměření jejich nárůstu v organismu (Moshkin *et al.*, 2012).

Infekční onemocnění spouští imunologické reakce, které mohou také alterovat tělesný pach jedince. Záněty v organismu způsobují metabolické změny, na kterých se podílí buňky humorální složky imunitního systému – cytokiny. Určité interleukiny, které jsou protizánětlivé, tak poukazují na sníženou atraktivitu tělesného pachu jak u myší tak lidí, jak poukazují výsledky ze studií s indikací lipopolysacharidem (Olssen *et al.*, 2014). Podle novějších výzkumů je možné, že aktivovaná imunita patří mezi hlavní zdroje změny pachu u infikovaného jedince.

Mimo výhod pro členy druhu – včas se vyhnout nemocnému organismu, nebo nepřímých vlivů samotné infekce, může odlišný pach způsobovat přímo činností parazita. Dříve byla změna pachu v této souvislosti považována jen za vedlejší efekt činnosti parazita, př. produkt fermentace, avšak ukazuje se, že může jít i o cílenou činnost (Poulin, 1995). Například pro parazity, kteří jsou přenosní hmyzím vektorem, je výhodné takového vektora přitahovat chemickým podnětem. V případě malárie, parazit *Plasmodium falciparum*, který je přenášen komárem *Anopheles*, zvyšoval atraktivitu

pachu testovaných lidí pro vektora, zřejmě aby byla ulehčen přenos parazita na další hostitele (Lacroix *et al.*, 2005). Změna pachu může být také upozorněním, že je hostitel již napadený a jiný parazit by měl hledat jinde, protože by se jednalo o konkurenci o jediný zdroj (Prugnotte *et al.*, 2009). Manipulace s pachem jedince by byla výhodná i v případě parazitů, kteří nejsou hermafroditi, a díky chemickému podnětu by mohli přitahovat protějšek, aby zvýšili pravděpodobnost rozmnožení.

Většina infekčních onemocnění je doprovázena charakteristickou změnou pachu, která byla dříve považovaná jen za vedlejší produkt nemoci bez adaptivní hodnoty. Novější studie však ukazují, že může jít o výhodnou selekci na straně recipienta, vyhýbat se infikovaným jedincům a zamezit tak šíření patogenu, nebo i pro parazita, kterému naopak může taková změna pomoci v přenosu. Důsledek činnosti parazita může být v manipulaci s tělesným pachem, aby usnadnil přenos vektorem, zabránil kompetici nebo/a usnadnil své rozmnožování. Naopak z pohledu hostitele se může pach měnit tak, že je nepřímo ovlivněn probíhající infekcí, ať už kvůli poklesu androgenů, zvýšení stresových hormonů, zánětlivých změn a aktivací imunity nebo i změnou kompozice mikrobiálního společenstva.

4.2. Metabolické poruchy

Metabolické poruchy jsou vzácnější a navíc i geneticky podmíněné, jejich výskyt je oproti infekcím mnohem nižší, vzhledem k jejich horizontální nepřenosnosti z jedince na jedince. Nemocný jedinec může však představovat riziko při výběru partnera, přestože nedojde k přímému nakažení, může dojít k přenosu na potomstvo. Tělesný pach může být u takto nemocných také alterován. Metabolické poruchy jsou charakterizovány akumulací metabolitů, díky chybějícímu enzymu v určité metabolické dráze nebo i transportní odchylce. Tyto metabolity se hromadí nejčastěji v krvi a moči, ale u některých poruch mohou být i v dechu. Svým nahromaděním způsobují změnu tělesného pachu, který je typický pro každou jednotlivou poruchu (Buljubasic & Buchbauer, 2015).

Jednotlivé poruchy se spíše dotýkají medicínského zaměření a diagnostiky, nikoliv behaviorální oblasti, která je námětem mé práce. Pro příklad však uvedu tři známé metabolické poruchy s doprovázejícím charakteristickým zápachem.

Diabetes neboli cukrovka je charakteristická nasládlou vůní acetonu, který je cítit z dechu a vzniká rozkladem tuků jako vedlejší produkt. Katabolismus tuků probíhá ve

větší míře v případě nedostatku inzulínu k metabolismu cukrů, kterým je charakteristická právě cukrovka (Henderson *et al.*, 1952).

Fenylketonurie je příznačná zvýšeným množstvím fenylalaninu v krvi, který není přeměňován dále na tyrosin jako u zdravých jedinců, protože v organismu chybí enzym fenylalanin hydroxyláza (Burke *et al.*, 1983). Pach pacientů s touto poruchou je často hodnocen jako zatuchlý (Liddell, 1976).

Leucinóza neboli nemoc javorového sirupu je způsobena poruchou metabolismu větvených aminokyselin – valinu, leucinu a isoleucinu. Dochází k tomu v důsledku chybějícího enzymu v odpovídající dráze, proto jsou větvené aminokyseliny hromaděny v krvi, potu, moči i ušním mazu, tyto metabolity jsou přitom pro organismus toxické. Pach doprovázející toto onemocnění je sladký a přičítaný javorovému sirupu, jak již název poruchy napovídá (Morton *et al.*, 2002).

Metabolická onemocnění jsou dědičná a při sociálním styku nepřenositelná, jejich výskyt je relativně vzácný, v porovnání s infekčními onemocněními téměř zanedbatelný. Některé poruchy jsou charakteristické pachem, který vzniká hromaděním specifických metabolitů, a pokud není brzy diagnostikována, může vést k mentální retardaci i smrti. I u dědičných a méně rozšířených onemocnění se však dá očekávat snaha vyhnout se nemocným jedincům, vzhledem k možnému přenosu na potomstvo. Vzhledem k povaze onemocnění lze zřejmě předpokládat obecný systém vyhýbání se.

4.3. Strukturální poruchy

Strukturální poruchy jsou také dědičné a dochází při nich k degenerativním poškozením tkáně vzhledem k tomu, že organismus si netvoří správně potřebné strukturální proteiny. Tyto poškození může doprovázet charakteristický zápach, nejčastěji jde o různé formy ichtyózy, tedy nezápachové onemocnění kůže. Příkladem je epidermolytická hyperkeratóza, kdy dochází k abnormální ztlustění jedné z vrstev epidermis – *stratum corneum*. K tomuto onemocnění dochází díky mutacím v keratinu-1 nebo 10, jde o dědičnou poruchu, ale mutace mohou vznikat i *de novo*. Nárůst keratinu a silná vrstva kůže je ideálním místem pro bakterie, které se zde množí, metabolizují a způsobují nepříjemný zápach podobající se zkaženým vejším (Kwak & Maverakis, 2006).

Dalším příkladem může být Darierova choroba, která patří k chronickým a geneticky podmíněným onemocněním, které se projevuje hnědými pupeny se strupy, jež mohou i

hnisat. I tohoto kožního prostředí využívají oportunní patogeny, díky nimž je pach nemocného velice nepříjemný a hnilobný (Burge, 1989).

Strukturální onemocnění jsou zdrojem nepříjemného zápachu vzhledem k činnosti bakterií na poškozených tkáních. K těmto poškozením dochází v důsledku nepřítomnosti strukturálních proteinů, nejčastějšími příklady mohou být různé typy nezánětlivých kožních onemocnění.

4.4. Ostatní onemocnění

I další onemocnění, například onkologická nebo duševní, jsou zdrojem odlišného tělesného pachu, ale z hlediska komunikace mezi organismy, vzhledem k nenakažlivosti a nízké dědičnosti, jsou spíše nepodstatná.

Pro příklad některá onkologická onemocnění zvyšují hladiny oxidativního stresu, který může způsobovat lipidickou peroxidaci buněčných membrán a vznik většího množství alkanů i jiných směsí látek, které jsou oproti zdravým jedincům atypické (Gönenç *et al.*, 2006; D'Amico *et al.*, 2010). Změněná skladba látek v důsledku oxidativního stresu byla zaznamenána u rakoviny plic a prsu (Khanzode *et al.*, 2004). Tělesný pach však nemusí být pozměněn jen v případě oxidativních změn, ale také u pokročilejší rakoviny v důsledku otevřených ran na povrchu těla, které jsou zdrojem nepříjemného a pronikavého zápachu (Seaman, 2006).

U duševních poruch, příkladem schizofrenie, byl už v dřívějších dobách v psychiatrických léčebnách zaznamenaný charakteristický štiplavý zápach. Po rozborech mastných karboxylových kyselin se zjistilo, že jedinci trpící schizofrenií mají jinou skladbu látek v dechu i v potu (Phillips *et al.*, 1995).

Většina onemocnění alteruje určitým způsobem tělesný pach, což se dá využít v medicíně diagnostice a také v behaviorálních studiích, které se týkají sociálního kontaktu i pohlavního výběru.

5. Závěr

V této práci jsem shrnula poznatky ze studií na dané téma prováděných na savcích a na člověku. Z rešerše vyplývá, že nejen u různých druhů savců, ale také u lidí je možná selekce na straně recipienta, která umožňuje vyhnout se infikovaným jedincům, aby se zabránilo dalšímu šíření patogenu bližším kontaktem. Reakce na nemocného jedince je přitom závislá na předchozí zkušenosti, zdravotním stavu recipienta i povaze onemocnění, což zajišťuje velkou variabilitu možných odezev. Tělesný pach je možné v kontextu pohlavního výběru u řady druhů považovat za sekundární pohlavní znak, jehož atraktivita se při infekci snižuje, zřejmě vzhledem k preferenčnímu využití energie do imunitních reakcí. Nejspíše se jedná o sníženou signalizaci zdraví, nikoliv přímo signál onemocnění, který by byl pro infikovaného jedince vlastně nevýhodný. Alterace tělesného pachu se dá využít nejen v behaviorálních studiích, ale také se uplatňuje v medicínské diagnostice, kde se uplatňuje rozbor chemických látek z potu, dechu apod., které mohou být pro každé onemocnění specifické. Z etologického hlediska na úrovni komunikace jsou významné hlavně infekce, metabolické poruchy a strukturální poruchy. Na infekce je nejvíce zaměřená pozornost výzkumníků, vzhledem k jejich častému výskytu v populaci. Tělesný pach nemusí být v tomto případě jen indikátorem aktuálního zdravotního stavu, ale také odolnosti budoucích potomků proti těmto onemocněním.

Výzkumy na téma souvislosti tělesného pachu a onemocnění u člověka jsou teprve na počátku a je nutné učinit další studie. Je potřeba lépe determinovat hodnocení recipienta i chemické sloučeniny, které jsou odpovědné za nepříjemnost pachu nemocného jedince. Také by bylo dobré upravit škály hodnocení, například „zdraví“ pachu by mohlo být nahrazeno „nechutenstvím“, což by se jistě hodnotilo mnohem snadněji. Do dalších studií by měli být zařazeni jedinci obou pohlaví do pozic subjektů experimentu i hodnotících, protože pohlavní výběr u lidí se nevztahuje jen na ženy, na jejichž hodnocení byly předchozí výzkumy zaměřeny. Je možné porovnávat studie prováděné na lidech se savčími, avšak je nutné mít na paměti, že zdroje pachů jsou odlišné (moč x axilární oblast) a na obou místech těla může docházet k vylučování jiných chemických látek. Nedostatek výzkumů na olfaktorickou komunikaci u lidí může souviset s podceňováním čichové komunikace u člověka po dlouhou dobu, avšak i studie na výběr partnerů s odlišným nebo stejným MHC, poukazují na schopnost olfaktoricky takové jedince rozlišit.

Vyhýbání se pachu nemocných jedinců by mohlo být součástí behaviorálního imunitního systému. Další studie vnesou více světla do problematiky olfaktorické komunikace a pohlavního výběru, také se více prohloubí znalosti s mechanismem změny tělesného pachu v důsledku onemocnění u člověka. Tato oblast výzkumu se v posledních letech slibně rozvíjí, mohli bychom se tedy nových poznatků dočkat již brzy. Ráda bych zároveň téma sama dále rozvinula ve své diplomové práci, která by se měla týkat experimentu navazující částečně na výzkum Olsson a kol. (2014) s aktivací imunity za pomoci bakteriálního lipopolysacharidu.

6. Seznam použité literatury

1. Able, D. J. (1996). The contagion indicator hypothesis for parasite-mediated sexual selection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(5), 2229-2233.
2. Ackerl, K., Atzmueller, M., & Grammer, K. (2002). The scent of fear. *Neuroendocrinology Letters*, 23(2), 79-84.
3. Altizer, S., Nunn, C. L., Thrall, P. H., Gittleman, J. L., Antonovics, J., Cunningham, A. A., ... & Pulliam, J. R. (2003). Social organization and parasite risk in mammals: integrating theory and empirical studies. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 517-547.
4. Arakawa, H., Arakawa, K., & Deak, T. (2010). Oxytocin and vasopressin in the medial amygdala differentially modulate approach and avoidance behavior toward illness-related social odor. *Neuroscience*, 171(4), 1141-1151.
5. Arakawa, H., Arakawa, K., & Deak, T. (2010). Sickness-related odor communication signals as determinants of social behavior in rat: a role for inflammatory processes. *Hormones and behavior*, 57(3), 330-341.
6. Austin, C., & Ellis, J. (2003). Microbial pathways leading to steroidal malodour in the axilla. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 87(1), 105-110.
7. Beier, K., Ginez, I., & Schaller, H. (2005). Localization of steroid hormone receptors in the apocrine sweat glands of the human axilla. *Histochemistry and cell biology*, 123(1), 61-65.
8. Bluthé, R. M., & Dantzer, R. (1990). Social recognition does not involve vasopressinergic neurotransmission in female rats. *Brain research*, 535(2), 301-304.
9. Buljubasic, F., & Buchbauer, G. (2015). The scent of human diseases: a review on specific volatile organic compounds as diagnostic biomarkers. *Flavour and Fragrance Journal*, 30(1), 5-25.
10. Burge, S. M. (1989). Darier's disease, keratins and proteases: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 82(11), 673.
11. Burke, D. G., Halpern, B., Malegan, D., McCairns, E., Danks, D., Schlesinger, P., & Wilken, B. (1983). Profiles of urinary volatiles from metabolic disorders characterized by unusual odors. *Clinical chemistry*, 29(10), 1834-1838.
12. Cogen, A. L., Nizet, V., & Gallo, R. L. (2008). Skin microbiota: a source of disease or defence?. *British Journal of Dermatology*, 158(3), 442-455.
13. D'Amico, A., Pennazza, G., Santonico, M., Martinelli, E., Roscioni, C., Galluccio, G., ... & Di Natale, C. (2010). An investigation on electronic nose diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer*, 68(2), 170-176.
14. Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26), 11971-11975.
15. Dorries, K. M. (1992). Sex differences in olfaction in mammals. In *Science of olfaction* (pp. 245-275). Springer New York.
16. Dunn, A. J., Powell, M. L., Meitin, C., & Small, P. A. (1989). Virus infection as a stressor: influenza virus elevates plasma concentrations of corticosterone, and brain concentrations of MHPG and tryptophan. *Physiology & behavior*, 45(3), 591-594.
17. Edwards, J. C., & Barnard, C. J. (1987). The effects of *Trichinella* infection on intersexual interactions between mice. *Animal Behaviour*, 35(2), 533-540.

18. Ehman, K. D., & Scott, M. E. (2001). Urinary odour preferences of MHC congenic female mice, *Mus domesticus*: implications for kin recognition and detection of parasitized males. *Animal Behaviour*, 62(4), 781-789.
19. Elenkov, I. J., & Chrousos, G. P. (1999). Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 10(9), 359-368.
20. Ferguson, J. N., Young, L. J., Hearn, E. F., Matzuk, M. M., Insel, T. R., & Winslow, J. T. (2000). Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nature genetics*, 25(3), 284-288.
21. Folstad, I., & Karter, A. J. (1992). Parasites, bright males, and the immunocompetence handicap. *American Naturalist*, 603-622.
22. Gerlinskaya, L. A., Shnyder, E. P., Dotsenko, A. S., Maslennikova, S. O., Zavjalov, E. L., & Moshkin, M. P. (2012). Antigen-induced changes in odor attractiveness and reproductive output in male mice. *Brain, behavior, and immunity*, 26(3), 451-458.
23. Gönenç, A., Erten, D., Aslan, S., Akıncı, M., Şimşek, B., & Torun, M. (2006). Lipid peroxidation and antioxidant status in blood and tissue of malignant breast tumor and benign breast disease. *Cell biology international*, 30(4), 376-380.
24. Gorman, M. L. (1976). A mechanism for individual recognition by odour in *Herpestes auropunctatus* (Carnivora: Viverridae). *Animal Behaviour*, 24(1), 141-145.
25. Gower, D. B., Holland, K. T., Mallet, A. I., Rennie, P. J., & Watkins, W. J. (1994). Comparison of 16-androstene steroid concentrations in sterile apocrine sweat and axillary secretions: interconversions of 16-androstenes by the axillary microflora—a mechanism for axillary odour production in man?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 48(4), 409-418.
26. Grafen, A. (1990). Biological signals as handicaps. *Journal of theoretical biology*, 144(4), 517-546.
27. Groscurth, E. (2002). Anatomy of sweat glands. *CURRENT PROBLEMS IN DERMATOLOGY-BASEL-*, 30, 1-9.
28. Hamilton, W. D., & Zuk, M. (1982). Heritable true fitness and bright birds: a role for parasites?. *Science*, 218(4570), 384-387.
29. Hammer, R. P., Zhou, L., & Cheung, S. (1994). Gonadal steroid hormones and hypothalamic opioid circuitry. *Hormones and behavior*, 28(4), 431-437.
30. Havlicek, J., & Lenochova, P. (2006). The effect of meat consumption on body odor attractiveness. *Chemical senses*, 31(8), 747-752.
31. Havlicek, J., Saxton, T. K., Roberts, S. C., Jozifkova, E., Lhota, S., Valentova, J., & Flegr, J. (2008). He sees, she smells? Male and female reports of sensory reliance in mate choice and non-mate choice contexts. *Personality and Individual Differences*, 45(6), 565-570.
32. Havlíček, J., Dvořáková, R., Bartoš, L., & Flegr, J. (2006). Non-advertized does not mean concealed: body odour changes across the human menstrual cycle. *Ethology*, 112(1), 81-90.
33. Hedrick, P. W., & Black, F. L. (1997). HLA and mate selection: no evidence in South Amerindians. *The American Journal of Human Genetics*, 61(3), 505-511.
34. Henderson, M. J., Karger, B., & Wrenshall, G. A. W. (1952). Acetone in the breath. *Diabetes*, 1(HS-039 615).
35. Herz, R. S., & Cahill, E. D. (1997). Differential use of sensory information in sexual behavior as a function of gender. *Human Nature*, 8(3), 275-286.
36. Herz, R. S., & Inzlicht, M. (2002). Sex differences in response to physical and social factors involved in human mate selection: The importance of smell for women. *Evolution and Human Behavior*, 23(5), 359-364.

37. Hurst, J. L. (1990). Urine marking in populations of wild house mice *Mus domesticus* Rutt. III. Communication between the sexes. *Animal Behaviour*, 40(2), 233-243.
38. Chen, D., & Haviland-Jones, J. (2000). Human olfactory communication of emotion. *Perceptual and motor skills*, 91(3), 771-781.
39. Choleris, E., Gustafsson, J. Å., Korach, K. S., Muglia, L. J., Pfaff, D. W., & Ogawa, S. (2003). An estrogen-dependent four-gene micronet regulating social recognition: a study with oxytocin and estrogen receptor- α and- β knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(10), 6192-6197.
40. Ihara, Y., Aoki, K., Tokunaga, K., Takahashi, K., & Juji, T. (2000). HLA and Human Mate Choice. Tests on Japanese Couples. *Anthropological Science*, 108(2), 199-214.
41. James, A. G., Austin, C. J., Cox, D. S., Taylor, D., & Calvert, R. (2013). Microbiological and biochemical origins of human axillary odour. *FEMS microbiology ecology*, 83(3), 527-540.
42. Janetos, A. C. (1980). Strategies of female mate choice: a theoretical analysis. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 7(2), 107-112.
43. Kavaliers, M., & Colwell, D. D. (1993). Aversive responses of female mice to the odors of parasitized males: neuromodulatory mechanisms and implications for mate choice. *Ethology*, 95(3), 202-212.
44. Kavaliers, M., & Colwell, D. D. (1995). Discrimination by female mice between the odours of parasitized and non-parasitized males. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 261(1360), 31-35.
45. Kavaliers, M., & Colwell, D. D. (1995). Odours of parasitized males induce aversive responses in female mice. *Animal Behaviour*, 50(5), 1161-1169.
46. Kavaliers, M., Colwell, D. D., & Choleris, E. (1998). Analgesic responses of male mice exposed to the odors of parasitized females: effects of male sexual experience and infection status. *Behavioral neuroscience*, 112(4), 1001.
47. Kavaliers, M., Colwell, D. D., & Choleris, E. (1998). Parasitized female mice display reduced aversive responses to the odours of infected males. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 265(1401), 1111-1118.
48. Kavaliers, M., Colwell, D. D., & Choleris, E. (2000). Parasites and Behaviour: An Ethopharmacological Perspective. *Parasitology Today*, 16(11), 464-468.
49. Kavaliers, M., Colwell, D. D., Cloutier, C. J., Ossenkopp, K. P., & Choleris, E. (2014). Pathogen threat and unfamiliar males rapidly bias the social responses of female mice. *Animal Behaviour*, 97, 105-111.
50. Kavaliers, M., Colwell, D. D., Choleris, E., Ågmo, A., Muglia, L. J., Ogawa, S., & Pfaff, D. W. (2003). Impaired discrimination of and aversion to parasitized male odors by female oxytocin knockout mice. *Genes, Brain and Behavior*, 2(4), 220-230.
51. Kavaliers, M., Colwell, D. D., Ossenkopp, K. P., & Perrot-Sinal, T. S. (1997). Altered responses to female odors in parasitized male mice: neuromodulatory mechanisms and relations to female choice. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 40(6), 373-384.
52. Kavaliers, M., Fudge, M. A., Colwell, D. D., & Choleris, E. (2003). Aversive and avoidance responses of female mice to the odors of males infected with an ectoparasite and the effects of prior familiarity. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 54(5), 423-430.
53. Kavaliers, M., Choleris, E., Ågmo, A., Muglia, L. J., Ogawa, S., & Pfaff, D. W. (2005). Involvement of the oxytocin gene in the recognition and avoidance of parasitized males by female mice. *Animal Behaviour*, 70(3), 693-702.

54. Khanzode, S. S., Muddeshwar, M. G., Khanzode, S. D., & Dakhale, G. N. (2004). Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different stages of breast cancer. *Free radical research*, 38(1), 81-85.
55. Kirkpatrick, M., & Ryan, M. J. (1991). The evolution of mating preferences and the paradox of the lek. *Nature*, 350(6313), 33-38.
56. Kiyokawa, Y., Shimozuru, M., Kikusui, T., Takeuchi, Y., & Mori, Y. (2006). Alarm pheromone increases defensive and risk assessment behaviors in male rats. *Physiology & behavior*, 87(2), 383-387.
57. Klein, J. (1975). *Biology of the mouse histocompatibility-2 complex. Principles of immunogenetics applied to a single system.* Springer-Verlag.
58. Klein, S. L., Gamble, H. R., & Nelson, R. J. (1999). *Trichinella spiralis* infection in voles alters female odor preference but not partner preference. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 45(5), 323-329.
59. Kuhn, F., & Natsch, A. (2008). Body odour of monozygotic human twins: a common pattern of odorant carboxylic acids released by a bacterial aminoacylase from axilla secretions contributing to an inherited body odour type. *Journal of the Royal Society Interface*, rsif-2008.
60. Kuukasjärvi, S., Eriksson, C. P., Koskela, E., Mappes, T., Nissinen, K., & Rantala, M. J. (2004). Attractiveness of women's body odors over the menstrual cycle: the role of oral contraceptives and receiver sex. *Behavioral Ecology*, 15(4), 579-584.
61. Kwak, J., & Maverakis, E. (2006). Epidermolytic hyperkeratosis. *Dermatology online journal*, 12(5).
62. Lacroix, R., Mukabana, W. R., Gouagna, L. C., & Koella, J. C. (2005). Malaria infection increases attractiveness of humans to mosquitoes. *PLoS biology*, 3(9), 1590.
63. Leyden, J. J., McGinley, K. J., Hölzle, E., Labows, J. N., & Kligman, A. M. (1981). The microbiology of the human axilla and its relationship to axillary odor. *Journal of Investigative Dermatology*, 77(5), 413-416.
64. Liddell, K. (1976). Smell as a diagnostic marker. *Postgraduate medical journal*, 52(605), 136-138.
65. Martin, A., Saathoff, M., Kuhn, F., Max, H., Terstegen, L., & Natsch, A. (2010). A functional ABCC11 allele is essential in the biochemical formation of human axillary odor. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(2), 529-540.
66. Miura, M., Satoh, S., Inoue, K., Kagaya, H., Saito, M., Inoue, T., ... & Habuchi, T. (2007). Influence of SLCO1B1, 1B3, 2B1 and ABCC2 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *European journal of clinical pharmacology*, 63(12), 1161-1169.
67. Møller, A., & Jennions, M. (2001). How important are direct fitness benefits of sexual selection?. *Naturwissenschaften*, 88(10), 401-415.
68. Morton, D. H., Strauss, K. A., Robinson, D. L., Puffenberger, E. G., & Kelley, R. I. (2002). Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics*, 109(6), 999-1008.
69. Moshkin, M., Gerlinskaya, L., Morozova, O., Bakhvalova, V., & Evsikov, V. (2002). Behaviour, chemosignals and endocrine functions in male mice infected with tick-borne encephalitis virus. *Psychoneuroendocrinology*, 27(5), 603-608.
70. Moshkin, M., Litvinova, N., Litvinova, E. A., Bedareva, A., Lutsyuk, A., & Gerlinskaya, L. (2012). Scent recognition of infected status in humans. *The journal of sexual medicine*, 9(12), 3211-3218.
71. Moshkin, M., Litvinova, N., Litvinova, E. A., Bedareva, A., Lutsyuk, A., & Gerlinskaya, L. (2012). Scent recognition of infected status in humans. *The journal of sexual medicine*, 9(12), 3211-3218.

72. Natsch, A., Gfeller, H., Gygax, P., Schmid, J., & Acuna, G. (2003). A specific bacterial aminoacylase cleaves odorant precursors secreted in the human axilla. *Journal of Biological Chemistry*, 278(8), 5718-5727.
73. Natsch, A., Schmid, J., & Flachsmann, F. (2004). Identification of Odoriferous Sulfanylalkanols in Human Axilla Secretions and Their Formation through Cleavage of Cysteine Precursors by a C \square S Lyase Isolated from Axilla bacteria. *Chemistry & biodiversity*, 1(7), 1058-1072.
74. Ober, C., & Aldrich, C. L. (1997). HLA-G polymorphisms: neutral evolution or novel function?. *Journal of reproductive immunology*, 36(1), 1-21.
75. Olsson, M. J., Lundström, J. N., Kimball, B. A., Gordon, A. R., Karshikoff, B., Hosseini, N., ... & Lekander, M. (2014). The Scent of Disease Human Body Odor Contains an Early Chemosensory Cue of Sickness. *Psychological science*, 0956797613515681.
76. Penn, D. J., Damjanovich, K., & Potts, W. K. (2002). MHC heterozygosity confers a selective advantage against multiple-strain infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(17), 11260-11264.
77. Penn, D., & Potts, W. K. (1998). Chemical signals and parasite-mediated sexual selection. *Trends in Ecology & Evolution*, 13(10), 391-396.
78. Penn, D., & Potts, W. K. (1998). Chemical signals and parasite-mediated sexual selection. *Trends in Ecology & Evolution*, 13(10), 391-396.
79. Phillips, M., Erickson, G. A., Sabas, M., Smith, J. P., & Greenberg, J. (1995). Volatile organic compounds in the breath of patients with schizophrenia. *Journal of clinical pathology*, 48(5), 466-469.
80. Porter, R. H., & Moore, J. D. (1981). Human kin recognition by olfactory cues. *Physiology & Behavior*, 27(3), 493-495.
81. Porter, R. H., Balogh, R. D., Cernoch, J. M., & Franchi, C. (1986). Recognition of kin through characteristic body odors. *Chemical Senses*, 11(3), 389-395.
82. Porter, R. H., Cernoch, J. M., & Balogh, R. D. (1985). Odor signatures and kin recognition. *Physiology & behavior*, 34(3), 445-448.
83. Potts, W. K., Manning, C. J., Wakeland, E. K., & Hughes, A. L. (1994). The role of infectious disease, inbreeding and mating preferences in maintaining MHC genetic diversity: an experimental test [and discussion]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 346(1317), 369-378.
84. Poulin, R. (1995). "Adaptive" changes in the behaviour of parasitized animals: a critical review. *International journal for parasitology*, 25(12), 1371-1383.
85. Prugnolle, F., Lefèvre, T., Renaud, F., Møller, A. P., Missé, D., & Thomas, F. (2009). Infection and body odours: evolutionary and medical perspectives. *Infection, Genetics and Evolution*, 9(5), 1006-1009.
86. Quiñónez, N. G., Di Vincenzo, A. P., de Durán, R. D. J., & Muñoz-Romo, M. (2011). Female mice preference: does *Trypanosoma cruzi* affect males' scent?. *Interciencia*, 36(10), 764-767.
87. Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., Morag, A., & Pollmächer, T. (2001). Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of general psychiatry*, 58(5), 445-452.
88. Rennie, P. J., Gower, D. B., & Holland, K. T. (1991). In-vitro and in-vivo studies of human axillary odour and the cutaneous microflora. *British Journal of Dermatology*, 124(6), 596-602.
89. Roberts, S. C., Gosling, L. M., Spector, T. D., Miller, P., Penn, D. J., & Petrie, M. (2005). Body odor similarity in noncohabiting twins. *Chemical senses*, 30(8), 651-656.

90. Roberts, S. C., Gosling, L. M., Spector, T. D., Miller, P., Penn, D. J., & Petrie, M. (2005). Body odor similarity in noncohabiting twins. *Chemical senses*, 30(8), 651-656.
91. Seaman, S. (2006, August). Management of malignant fungating wounds in advanced cancer. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 22, No. 3, pp. 185-193). WB Saunders.
92. Segovia, S., & Guillamón, A. (1993). Sexual dimorphism in the vomeronasal pathway and sex differences in reproductive behaviors. *Brain Research Reviews*, 18(1), 51-74.
93. Settle, R. H., Sommerville, B. A., McCormick, J., & Broom, D. M. (1994). Human scent matching using specially trained dogs. *Animal Behaviour*, 48(6), 1443-1448.
94. Shelley, W. B., Hurley, H. J., & NICHOLS, A. C. (1953). Axillary odor: experimental study of the role of bacteria, apocrine sweat, and deodorants. *Ama archives of dermatology and syphilology*, 68(4), 430-446.
95. Schaal, B., Marlier, L., & Soussignan, R. (2000). Human foetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chemical senses*, 25(6), 729-737.
96. Schellinck, H. M., Brown, R. E., & Slotnick, B. M. (1991). Training rats to discriminate between the odors of individual conspecifics. *Animal Learning & Behavior*, 19(3), 223-233.
97. Singh, D., & Bronstad, P. M. (2001). Female body odour is a potential cue to ovulation. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 268(1469), 797-801.
98. Smith, E. M., Meyer, W. J., & Blalock, J. E. (1982). Virus-induced corticosterone in hypophysectomized mice: a possible lymphoid adrenal axis. *Science*, 218(4579), 1311-1312.
99. Sommerville, B. A., Green, M. A., & Gee, D. J. (1990). Using chromatography and a dog to identify some of the compounds in human sweat which are under genetic influence. *Chemical signals in vertebrates*, 5, 634-639.
100. Stefano, G. B., Scharrer, B., Smith, E. M., Hughes Jr, T. K., Magazine, H. I., Bilfinger, T. V., ... & Makman, M. H. (1996). Opioid and opiate immunoregulatory processes. *Critical Reviews™ in Immunology*, 16(2).
101. Stevenson, R. J., Hodgson, D., Oaten, M. J., Barouei, J., & Case, T. I. (2011). The effect of disgust on oral immune function. *Psychophysiology*, 48(7), 900-907.
102. Stevenson, R. J., Hodgson, D., Oaten, M. J., Moussavi, M., Langberg, R., Case, T. I., & Barouei, J. (2012). Disgust elevates core body temperature and up-regulates certain oral immune markers. *Brain, behavior, and immunity*, 26(7), 1160-1168.
103. Stoddart, D. M. (1990). *The scented ape: the biology and culture of human odour*. Cambridge University Press.
104. Thornhill, R., Gangestad, S. W., Miller, R., Scheyd, G., McCollough, J. K., & Franklin, M. (2003). Major histocompatibility complex genes, symmetry, and body scent attractiveness in men and women. *Behavioral Ecology*, 14(5), 668-678.
105. Trigunaite, A., Dimo, J., & Jørgensen, T. N. (2015). Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cellular immunology*, 294(2), 87-94.
106. Wedekind, C., & Folstad, I. (1994). Adaptive or nonadaptive immunosuppression by sex hormones?. *American Naturalist*, 936-938.
107. Wedekind, C., & Furi, S. (1997). Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simply heterozygosity?. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 264(1387), 1471-1479.
108. Wedekind, C., Seebeck, T., Bettens, F., & Paepke, A. J. (1995). MHC-dependent mate preferences in humans. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 260(1359), 245-249.

109. Weisfeld, G. E., Czilli, T., Phillips, K. A., Gall, J. A., & Lichtman, C. M. (2003). Possible olfaction-based mechanisms in human kin recognition and inbreeding avoidance. *Journal of experimental child psychology*, 85(3), 279-295.
110. Wingfield, J. C., Lynn, S., & Soma, K. K. (2001). Avoiding the 'costs' of testosterone: ecological bases of hormone-behavior interactions. *Brain, Behavior and Evolution*, 57(5), 239-251.
111. Wyatt, T. D. (2003). *Pheromones and animal behaviour: communication by smell and taste*. Cambridge University Press.
112. Wyatt, T. D. (2015). How Animals Communicate Via Pheromones. *American Scientist*, 103(2), 114.
113. Yamazaki, K., Boyse, E. A., Bard, J., Curran, M., Kim, D., Ross, S. R., & Beauchamp, G. K. (2002). Presence of mouse mammary tumor virus specifically alters the body odor of mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(8), 5612-5615.
114. Yamazaki, K., Boyse, E. A., Mike, V., Thaler, H. T., Mathieson, B. J., Abbott, J., ... & Thomas, L. (1976). Control of mating preferences in mice by genes in the major histocompatibility complex. *The Journal of experimental medicine*, 144(5), 1324-1335.
115. Yamazaki, K., Yamaguchi, M., Baranoski, L., Bard, J., Boyse, E. A., & Thomas, L. (1979). Recognition among mice. Evidence from the use of a Y-maze differentially scented by congenic mice of different major histocompatibility types. *The Journal of experimental medicine*, 150(4), 755-760.
116. Yoshiura, K. I., Kinoshita, A., Ishida, T., Ninokata, A., Ishikawa, T., Kaname, T., ... & Niikawa, N. (2006). A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. *Nature genetics*, 38(3), 324-330.
117. Young, L. J. (2002). The neurobiology of social recognition, approach, and avoidance. *Biological psychiatry*, 51(1), 18-26.
118. Zala, S. M., Bilak, A., Perkins, M., Potts, W. K., & Penn, D. J. (2015). Female house mice initially shun infected males, but do not avoid mating with them. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 69(5), 715-722.
119. Zala, S. M., Potts, W. K., & Penn, D. J. (2004). Scent-marking displays provide honest signals of health and infection. *Behavioral Ecology*, 15(2), 338-344.
120. Zeng, X. N., Leyden, J. J., Lawley, H. J., Sawano, K., Nohara, I., & Preti, G. (1991). Analysis of characteristic odors from human male axillae. *Journal of Chemical Ecology*, 17(7), 1469-1492.
121. Zouboulis, C. C. (2004). Acne and sebaceous gland function. *Clinics in dermatology*, 22(5), 360-366.
122. Zuk, M., Popma, S. L., & Johnsen, T. S. (1995). Male courtship displays, ornaments and female mate choice in captive red jungle fowl. *Behaviour*, 132(11), 821-836.