

Роль гена *aleutian* в онтогенезе *Mustela vison*. Дарвиновський отбор *ppaa* потомства как результат конкуренции *ppAa* и *ppaa* бластоцист за места имплантации у *ppAa* самок норок

Ю. В. Вагин

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

Показаны достоверные различия в датах имплантации бластоцист между сапфировыми (ppaa) и серебристо-голубыми, гетерозиготными по гену aleutian (ppAa), самками норок Mustela vison. Предложена модель конкурентных взаимоотношений между ppaa и ppAa бластоцистами за места имплантации.

Введение. Ранее установлено, что у серебристо-голубых самок норок *M. vison*, гетерозиготных по гену *aleutian*, в процессе совместной имплантации серебристо-голубых (*ppAa*) и сапфировых бластоцист происходила повышенная элиминация последних [1, 2], сопровождавшаяся дарвиновским отбором сапфирового потомства, успешно преодолевшего элиминирующий барьер [3—5]. По всей вероятности, селекция *ppaa* бластоцист происходила в процессе их конкуренции с *ppAa* бластоцистами за места имплантации, поскольку в качестве одного из элиминирующих факторов выступало количество имплантирующихся зародышей [6].

Как известно, репродуктивная функция американских норок, в том числе и продолжительность беременности, находится под жестким фотопериодическим контролем, осуществляемым опосредованно — через гипоталамо-гипофизарную систему [7, 8]. Различия в продолжительности беременности, существующие как между отдельными особями, так и между породными группами *M. vison*, в частности, между сапфировыми и серебристо-голубыми самками [9], обусловлены варьирующей длительностью эмбриональной диапаузы (остановкой развития зародыша на стадии бластоцисты), со-

ставляющей, в среднем, около 20 дней [7, 10]. Поскольку сроки постимплантационного развития норок строго фиксированы [10], то существующие между сапфировыми и серебристо-голубыми самками различия в продолжительности беременности [9] могут с высокой вероятностью указывать на возможность различий между ними и в сроках имплантации бластоцист. В таком случае и внутриматочная биохимическая среда, формирующаяся под фотопериодическим контролем [7, 8, 11], к началу имплантации бластоцист у сапфировых и серебристо-голубых (*ppAa*) самок норок также может существенно различаться.

На сегодняшний день доказан факт материнского контроля процессов реактивации и имплантации бластоцист куньих [12—14]. Установлено, что выход из эмбриональной диапаузы сопровождается у них существенными изменениями экспрессии и концентрации ряда маточных и плазменных белков, гормонов, факторов роста и простагландинов [15—22]. Вполне логичным представляется идущий на протяжении ряда лет поиск среди этих веществ одного или нескольких кандидатов на роль индуктора имплантации [16]. Не исключено, что зафиксированный в течение нескольких сезонов размножения *ppAa* самок норок различный успех *ppAa* и *ppaa* бластоцист в конкуренции за места имплантации [1, 2, 6] обусловлен генотипическими особен-

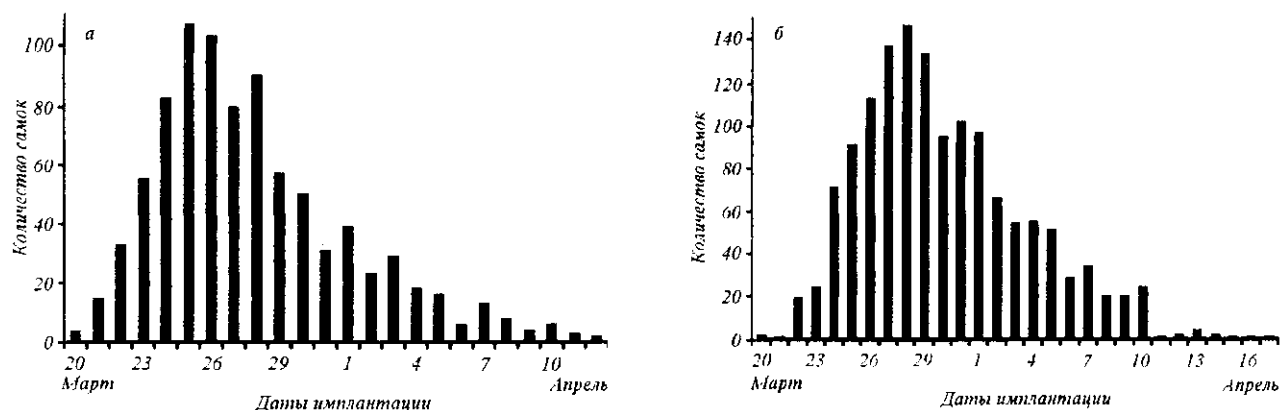


Рис. 1. Распределение серебристо-голубых (а) и сапфировых (б) самок норок по датам имплантации blastocист

ностями их реакции на изменения концентрации гипотетического индуктора имплантации.

В настоящем исследовании проведена оценка сроков имплантации blastocист у сапфировых и серебристо-голубых (*ppAa*) самок норок, а также предложена модель конкурентных взаимоотношений между *ppAa* и *ppaa* blastocистами за места имплантации.

Материалы и методы. Полученные в течение пяти сезонов размножения норок *M. vison* результаты распределения по датам имплантации сапфировых (1396 особей) и серебристо-голубых, гетерозиготных по гену *aleutian* (876 особей), самок, спаривавшихся с сапфировыми самцами, представлены в объединенном виде, поскольку в закономерностях распределений по анализируемому признаку не наблюдалось ни межвозрастных, ни межсезонных различий. Так как продолжительность постимплантационного развития норок строго фиксирована и составляет 31 день [9], даты имплантации blastocист определяли отступая от даты рождения щенков на 31 день назад.

Статистическая оценка средневзвешенных показателей дат имплантации blastocист отдельно для каждой из указанных групп самок проведена с использованием *t*-критерия достоверности различий по Стьюденту. Кроме того, основываясь на распределении по датам имплантации, внутри массивов сапфировых и серебристо-голубых (*ppAa*) норок были выделены по три группы самок, включающие: 1) особей с завершённой имплантацией blastocист в ранние (с 20.03 по 25.03), 2) средние (с 26.03 по 30.03) и 3) поздние (с 31.03 по 12.04) сроки. При этом в каждой из указанных групп рассчитано относительное количество *ppaa* и *ppAa*

самок и проведены оценки достоверности различий между ними с использованием критерия Фишера (φ [23]).

Результаты и обсуждение. На рис. 1 представлены результаты распределения сапфировых и серебристо-голубых (*ppAa*) самок по датам имплантации blastocист. Они наглядно демонстрируют, что у большинства *ppAa* самок (рис. 1, а) в отличие от *ppaa* (рис. 1, б) процесс имплантации завершается в более ранние сроки — к 30 марта. При этом последняя имплантация у сапфировых самок зафиксирована 17 апреля, т. е. на пять дней позже, чем у серебристо-голубых (*ppAa*). Кроме того, была проведена оценка средневзвешенных показателей сроков имплантации у *ppaa* и *ppAa* самок норок (рис. 2). Выяснилось, что у *ppaa* самок этот показатель составил 11,0, а у *ppAa* самок — 8,8. Таким образом, у серебристо-голубых самок норок имплантация blastocист в среднем завершилась на 2,2 сут раньше, чем у сапфировых ($p < 0,001$).

Еще более убедительно эта закономерность проявилась при «блочном» анализе массивов сапфировых и серебристо-голубых (*ppAa*) самок норок (таблица). Выяснилось, что в ранние сроки (с 20 по 25 марта) имплантация blastocист зафиксирована у 33,9 % *ppAa* и лишь у 14,0 % *ppaa* самок ($p < 0,001$). Тогда как при поздних сроках имплантации (с 31 марта по 17 апреля) наблюдалась диаметрально противоположная картина: среди сапфировых самок имплантация в этот период зафиксирована у 40,3 % особей, а среди серебристо-голубых (*ppAa*) — у 22,6 % ($p < 0,001$). Наряду с этим отмечены также и внутривидовые различия по данному показателю. Так, у серебристо-голубых (*ppAa*) зафиксировано 33,9 % самок с ран-

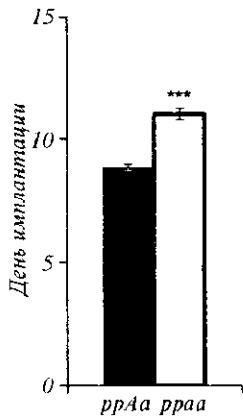


Рис. 2. Средневзвешенные показатели дат имплантации бластоцист у серебристо-голубых и сапфировых самок норок. Различия достоверны при *** $p < 0,001$

Соотношение серебристо-голубых и сапфировых самок норок с различными сроками завершения имплантации бластоцист (%)

Генотип самок	Дата имплантации бластоцист		
	20.03—25.03	26.03—30.03	31.03—17.04*
<i>rraa</i>	14,9 ^a	44,8	40,3 ^b
<i>rrAa</i>	33,9 ^b	43,5	22,6 ^c

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,001$ между а—б, а—в, б—г; при $p < 0,01$ — между в—г; *последняя имплантация у *rrAa* самок зафиксирована 12 апреля.

ними и 22,6 % самок с поздними сроками имплантации ($p < 0,01$), а у сапфировых — 14,0 и 40,3 % соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, напрашивается вполне очевидный вывод: у большинства серебристо-голубых (*rrAa*) самок норок имплантация бластоцист происходит в более ранние, нежели у сапфировых, сроки, что, по всей вероятности, может повлечь за собой и различия внутриматочной биохимической среды, формирующейся у указанных самок к началу имплантации бластоцист, поскольку ее состояние во многом определяется длительностью светлой части суток [7, 10, 11].

Кроме того, имеются серьезные основания связывать генетические различия в репродуктивной функции норок с особенностями их эндокринной регуляции. Согласно данным [24], пониженная плодовитость сапфировых норок в сравнении со стандартными обусловлена поздними сроками овуляции яйцеклеток, что, по мнению авторов этой работы, определяется нарушением в соотношении уровней фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, контролирующего скорость рос-

та фолликулов и овуляцию яйцеклеток. Выяснилось также [25], что у сапфировых норок при сравнении со стандартными к началу сезона размножения отмечался пониженный уровень эстрадиола в крови, сопровождавшийся некоторым запаздыванием первого спаривания. В течение второй половины марта и первой недели апреля (временной период, совпадающий у норок с имплантацией бластоцист [24]) существенно повышался уровень прогестерона — в 7,7 и 10,4 раза у стандартных и сапфировых самок соответственно.

Как уже отмечалось, роль материнского организма в реактивации развития и имплантации бластоцист у норок является определяющей [12—14] и сопровождается существенным ростом экспрессии и концентрации ряда веществ, играющих важную роль в периимплантационных процессах [15—22]. Хотя общее количество и природа факторов, инициирующих возобновление эмбрионального развития и имплантацию у кунных, до сих пор остаются неизвестными [18, 26], круг кандидатов на их роль с каждым годом расширяется.

Так, у норок реактивация бластоцист коррелирует с повышением уровня пролактина в плазме, усилением активности желтых тел, ростом концентрации прогестерона в крови [16, 27—29]. Предполагается, что пролактин играет центральную роль в возобновлении эмбрионального развития у норок и некоторых других представителей кунных [16], поскольку его экзогенное введение вызывало у них преждевременный рост концентрации прогестерона плазмы и ускоряло имплантацию бластоцист, в то время как бромкриптин, агонист дофамина, или мелатонин, введенные во время эмбриональной диапаузы, пролонгировали задержку имплантации, блокируя сезонное повышение уровня пролактина [16, 30—34]. Однако, по мнению автора работы [16], имеющиеся данные не позволяют сделать выбор между прямым действием пролактина на матку и/или бластоцисты или опосредованным — через известное влияние на синтез гормонов яичника [35, 36] в процессе реализации эффекта, ускоряющего имплантацию.

Желтое тело является единственным компонентом яичников, постоянно претерпевающим выраженные морфологические и физиологические изменения, совпадающие во времени с прекращением и последующим возобновлением эмбрионального развития и имплантации у норки [15, 37]. При этом установлено, что эктопические желтые тела поддерживают жизнеспособность бластоцист и индуцируют их имплантацию у овариэктомированных норок [38], однако попытка определить природу лютеального фактора, контролирующего ука-

занные биологические процессы у куньих, не имели успеха [15], хотя косвенные основания позволяют считать, что 32- и/или 47-кДа лютеальные белки хорька могут стимулировать развитие и, возможно, имплантацию бластоцисты [15, 16]. Таким образом, может оказаться, что именно белки являются тем самым лютеальным фактором, который индуцирует имплантацию у норок.

Большинство белков маточной жидкости куньих, фиксируемых на протяжении беременности, имеют сывороточное происхождение. Однако небольшой их процент синтезируется и секретируется маткой [15]. Так, в матке скунса, одного из представителей куньих, во время задержанной имплантации синтезируются два основных белка с молекулярными массами 200 и 43 кДа. Во время реактивации бластоцист включение маткой радиоактивных аминокислот в белки *in vivo* возрастает в 8—10 раз по сравнению с тем, что наблюдалось во время эмбриональной диапаузы, и содержание белка в просвете матки в этом периоде быстро возрастает [16]. Кроме того, возобновление эмбрионального развития сопровождается появлением как минимум еще одного нового маточно-специфического белка 24 кДа [15]. Синтез и/или секреция всех этих белков у овариэктомированных скунсов стимулировались прогестероном, а ингибировались эстрадиолом-17 β . Однако их биологическое действие остается неизвестным [15, 26].

Все попытки вызвать имплантацию у интактных или овариэктомированных куньих путем введения эстрогенов, прогестерона, других прогестинов или их комбинаций не имели успеха [8, 15, 26]. По мнению исследователей [10, 16], основная роль прогестерона в периимплантационном периоде состоит в подготовке матки к имплантации бластоцисты, осуществляемой посредством индукции синтеза маточных белков, а некоторое количество эстрогена необходимо для поддержания маточных рецепторов прогестерона [8].

До середины 90-х гг. отсутствовала информация о секреции у куньих ряда соединений (простагландинов, ростовых факторов), необходимых, как было показано ранее, в основном, на мышах, для индукции локальных изменений эндометрия матки, происходящих в процессе ее подготовки к имплантации [39, 40].

Первые исследования в данном направлении выявили наличие рецепторов эпидермального фактора роста (ЭФР-Р) как в матке, так и в бластоцистах скунса, на всех стадиях беременности. Однако резкое увеличение рецепторов в бластоцистах, а также увеличение количества ЭФР-транскриптов в матке совпадали с возобновлением эмбрионального

развития и приходились на тот момент, когда скорость митотической активности эмбрионов резко возрастает. Это позволило авторам предположить, что увеличение уровня ЭФР-Р и/или изменение их функционального статуса в матке и бластоцистах могло сыграть существенную роль в возобновлении эмбрионального развития у этого вида [17].

Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) является одной из изоформ фермента, участвующего в катализе синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты [41]. Экспрессию ЦОГ-2 регистрировали у норок в матке только во время имплантации в местах прикрепления и инвазии трофобласта, она продолжалась в течение первых 8—9 дней после инициации имплантации [21].

Аналогичные исследования на скунсах выявили ряд отличий. Так, наблюдалась очень слабая экспрессия ЦОГ-2 в матке на протяжении эмбриональной диапаузы, а трофобласт готовой к имплантации бластоцисты (2,0 мм) показывал относительно прочный гибридационный сигнал его мРНК. Как и у норок, впервые высокий уровень экспрессии ЦОГ-2 был зафиксирован в эпителии просвета матки скунсов, содержащей раннеактивированные бластоцисты (1,5—1,6 мм) [22].

Таким образом, возрастание уровня экспрессии ЦОГ-2 как у норки, так и у скунса коррелировало во времени с приливом плазменных белков в матку и реакцией прикрепления бластоцисты. По мнению авторов, локальная продукция простагландинов у куньих может являться начальным индуктором процессов, отвечающих за подготовку матки к имплантации [21, 22].

В результате ряда проведенных исследований установлено, что фактор, ингибирующий лейкемию (ЛИФ, один из ростовых факторов), играет важную роль в подготовке матки к имплантации у грызунов. Развивающиеся в ЛИФ-/- самках мышей с «нокаутированным» геном ЛИФ нормальные и ЛИФ-дефицитные бластоцисты освобождались от зоны пеллюцида, но не завершали имплантации. Пересадка указанных эмбрионов псевдобеременным самкам дикого типа приводила к успешной имплантации и развитию в срок. В свою очередь, введение рекомбинантных ЛИФ+/+ молекул приводило к децидуализации матки у ЛИФ-/- самок и успешной имплантации бластоцист [42, 43].

Функция ЛИФ у мустилид пока неизвестна. Первые исследования, проведенные на норке, показали, что начальная экспрессия ЛИФ наблюдалась по завершении диапаузы [18] и совпадала во времени с ростом реактивированных эмбрионов [28]. Кроме того, данный фактор экспрессировался в течение первых нескольких дней после вторже-

ния трофобласта в эндометрий. ЛИФ белок локализовался на дне и шейке матки норки во время имплантации эмбрионов, но не встречался в строме матки или в децидуальных клетках при ранней беременности [18].

В матке скунса на всех стадиях беременности, подвергшихся проверке, экспрессировались два транскрипта β -гена, кодирующего рецептор ЛИФ (ЛИФР β), размером около 2,0 и 2,9 тыс. п. н. Максимальный уровень экспрессии ЛИФР β у скунсов наблюдался в строме в непосредственной близости от маточных желез на ранних стадиях реактивации бластоцист. Концентрации мРНК ЛИФР β в местах имплантации по сравнению с остальной маткой были выше [19, 20].

По мнению авторов [18—20], результаты данных исследований позволяют предположить, что ЛИФ у кунных может способствовать росту ректированных эмбрионов и контролировать процесс имплантации бластоцист.

Таким образом, можно обозначить круг претендентов на роль биохимического индуктора имплантации (БИИ) у кунных. По мнению ряда исследователей [16, 18], подобным индуктором может оказаться одно или комплекс веществ из числа указанных выше гормонов, белков, факторов роста. Поскольку на протяжении эмбриональной диапаузы наблюдалась незначительная экспрессия большинства из указанных претендентов [16—22], то роль БИИ на доимплантационной стадии может сводиться к поддержанию состояния «покоя» бластоцист. Однако по мере удлинения светлой части суток или под воздействием дополнительного искусственного освещения [8, 16, 26] концентрация БИИ преодолевает некий пороговый уровень, что приводит к реактивации развития эмбрионов и имплантации бластоцист.

Основываясь на результатах исследований, касающихся выяснения конкретных условий повышенной элиминации *ppaa* бластоцист в утробе *ppAa* самок норки, можно предсказать некоторые особенности продукции и действия гипотетического индуктора.

Так, в процессе совместной имплантации наблюдалась повышенная в сравнении с *ppAa* элиминация *ppaa* бластоцист [6], а сама имплантация у *ppAa* самок происходила в более ранние, чем у *ppaa* самок, сроки (рис. 2; таблица), то есть на фоне более короткой продолжительности светового дня. Поскольку концентрация БИИ положительно коррелирует с продолжительностью светлой части суток [7, 9, 11], есть основание полагать, что в силу своих генетических особенностей *ppAa* бластоцисты могут реагировать на более низкую, чем

ppaa, запороговую концентрацию индуктора. Однако при поздних сроках имплантации малого количества бластоцист, то есть в условиях максимального количества индуктора, приходящегося на одну бластоцисту, *ppaa* зародыши получали равные шансы на успешную имплантацию с *ppAa* зародышами. Тогда как при большом количестве бластоцист, имплантирующихся в те же сроки, преимущество сохранялось за *ppAa* зародышами [6, 44]. Эти факты приводят к мысли о том, что в процессе имплантации часть БИИ может безвозвратно «поглощаться» бластоцистами. Тем самым при большом количестве имплантирующихся в поздние сроки бластоцист, несмотря на максимальную концентрацию БИИ, *ppAa* бластоцисты, поглощая часть индуктора, понижают вероятность успеха в имплантации для *ppaa* бластоцист, сами сохраняя при этом за счет генетически обусловленной повышенной «чувствительности» к индуктору способность успешно имплантировать.

Поскольку все же часть *ppaa* бластоцист имплантирует и успешно завершает пренатальную стадию онтогенеза, можно предположить, что их популяция генетически вариабельна по «чувствительности» к БИИ. Эта вариабельность, что вполне вероятно, обусловлена наличием у некоторых *ppaa* бластоцист генов-модификаторов, существенно ослабляющих негативный эффект гомозиготной *aleutian* (*aa*) мутации. Биологический эффект действия данных генов-модификаторов состоит в выравнивании возможностей успеха *ppaa* и *ppAa* бластоцист в условиях их совместной имплантации.

Итак, поскольку мутация *aleutian* в гомозиготном (*aa*) состоянии понижает успех имплантации бластоцист, то выдержать конкуренцию с *ppAa* бластоцистами в жесткой борьбе за места имплантации способны лишь те *ppaa* зародыши, у которых в генотипе находятся гены-модификаторы, ослабляющие негативный эффект указанной мутации. Таким образом, происходит дарвиновский отбор *ppaa* потомства на успех в имплантации, результаты которого в постнатальном онтогенезе находят свое выражение в повышении основных компонентов дарвиновской приспособленности — плодовитости, жизнеспособности и скорости роста [3—5].

У сапфировых самок к началу имплантации складывается несколько иная ситуация, поскольку у них по сравнению с серебристо-голубыми самками наблюдается более высокий уровень доимплантационных эмбриональных потерь [24], а концентрация БИИ из-за в целом поздних сроков имплантации (рис. 2; таблица), скорее всего, будет выше. Таким образом, у сапфировых самок в силу большего количества индуктора, приходящегося на од-

ну бластоцисту, существенно ослаблено действие селективных факторов, а отсюда становится невозможным отбор *ppAa* бластоцист на успех в имплантации, происходящая в утробе серебристо-голубых (*ppAa*) самок [6].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что индуктор имплантации относится к веществам, секреция которых может осуществляться отдельными выбросами (квантами) и разделена периодами, в течение которых она очень мала или вовсе отсутствует. Кроме того, упомянутый индуктор, по-видимому, действует непосредственно на зародыш и вступает с ним в достаточно прочную связь, что, учитывая квантовую природу его секреции, приводит к снижению его концентрации и, тем самым, затрудняет успешную имплантацию оставшихся бластоцист.

Исходя из данных литературы, к реальным кандидатам на роль БИИ можно причислить пролактин, прогестерон и некоторые лютеальные, а также маточные белки куньих [16]. Среди них, по крайней мере, пролактин и прогестерон отвечают первому требованию [45]. Что касается второго, то имеющиеся данные не позволяют сделать выбор между прямым или опосредованным действием возможных индукторов на бластоцисты в процессе имплантации [16].

Yu. V. Vagin

A role of the aleutian gene in *Mustela vison* ontogenesis. Darwin selection for *ppAa* progeny as a result of *ppAa* and *ppAa* blastocysts competition for places of implantation in *ppAa* mink females

Summary

Statistically significant differences in the dates of implantation for blastocysts between the sapphirine (*ppAa*) and silver-blue mink females (*Mustela vison*), heterozygous by the aleutian (*ppAa*) gene, have been shown. A model for rival interrelations between the *ppAa* and *ppAa* blastocysts for places of implantation has been proposed.

Ю. В. Вагин

Роль гена *aleutian* в онтогенезі *Mustela vison*. Дарвінівський відбір *ppAa* потомства як результат конкуренції *ppAa* і *ppAa* бластоцист за місця імплантації у *ppAa* самиць норок

Резюме

Виявлено вірогідні розбіжності в датах імплантації бластоцист між сапфіровими (*ppAa*) та сріблясто-блакитними, гетерозиготними за геном *aleutian* (*ppAa*), самицями норок *M. vison*. Запропоновано модель конкурентних взаємовідносин між *ppAa* і *ppAa* бластоцистами за місця імплантації.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вагин Ю. В. Роль гена *aleutian* в онтогенезе *Mustela vison*. 1. Анализ расщепления в потомстве норок, полученном от скрещивания *ppAa* самок и *ppAa* самцов // Биополимеры и клетка.—2001.—17, № 1.—С. 78—89.

2. Вагин Ю. В. Роль гена *aleutian* в онтогенезе *Mustela vison*. 2. Анализ расщепления в потомстве норок, полученном от скрещивания *ppAa* самок и *ppAa* самцов // Биополимеры и клетка.—2001.—17, № 2.—С. 166—168.
3. Вагин Ю. В. Роль гена *aleutian* в онтогенезе *Mustela vison*. Анализ плодовитости сапфирового потомства различного происхождения // Биополимеры и клетка.—2002.—18, № 1.—С. 81—83.
4. Вагин Ю. В. Роль гена *aleutian* в онтогенезе *Mustela vison*. Анализ жизнеспособности сапфирового потомства различного происхождения // Биополимеры и клетка.—2002.—18, № 4.—С. 347—350
5. Вагин Ю. В. Роль гена *aleutian* в онтогенезе *Mustela vison*. Анализ скорости роста сапфирового потомства различного происхождения // Биополимеры и клетка.—2002.—18, № 5.—С. 449—451
6. Вагин Ю. В. Роль гена *aleutian* в онтогенезе *Mustela vison*. 6. Факторы, влияющие на расщепление в потомстве *ppAa* самок и *ppAa* самцов норок // Биополимеры и клетка.—2001.—17, № 6.—С. 565—567.
7. Hansson A. The physiology of reproduction in mink (*Mustela vison* Schreb.) with special reference to delayed implantation // Acta Zool.—1947.—28.—P. 1—136.
8. Mead A. M. Embryonic diapause in vertebrate // J. Exp. Zool.—1993.—266.—P. 629—641.
9. Евсиков В. И. Некоторые вопросы генетики норки (*Mustela vison* Schreb.): Автореф. дис. ... канд. биол. наук.—Новосибирск, 1965.—24 с.
10. Enders R. K. Reproduction in the mink (*Mustela vison*) // Proc. Amer. Philos. Soc.—1952.—96.—P. 691—755.
11. Allais C., Martinet L. Relation between daylight ratio, plasma progesterone levels and timing of nidation in mink (*Mustela vison*) // J. Reprod. and Fertil.—1978.—54.—P. 133—136.
12. Chang M. C. Reciprocal insemination and egg transfer between ferrets and mink // J. Exp. Zool.—1968.—168.—P. 49—60.
13. Moreau G. M., Arslan A., Douglas D. A., Song J. H., Smith L. C., Murphy B. D. Development of immortalized endometrial and stromal cell lines from the mink (*Mustela vison*) uterus and their effects on the survival *in vitro* of mink blastocysts in obligate diapause // Biol. Reprod.—1995.—53.—P. 511—518.
14. Polejaeva I. A., Reed W. A., Bunch T. D., Ellis L. C., White K. L. Prolactin-induced termination of obligate diapause of mink (*Mustela vison*) blastocysts *in vitro* and subsequent establishment of embryonic stem-like cells // J. Reprod. and Fertil.—1997.—109.—P. 229—236.
15. Mead A. M. The physiology and evolution of delayed implantation in carnivores // Carnivore behavior, ecology and evolution.—New York: Cornell Univ. press, 1989.—P. 437—464.
16. Mead A. M. Hormonal control of implantation in some carnivores // Molecular and cellular aspects of periimplantation processes.—New York: Springer, 1995.—P. 48—65.
17. Paria B. C., Das S. K., Mead A. M., Dey S. K. Expression of epidermal growth factor receptor in the preimplantation uterus and blastocyst of the western spotted skunk // Biol. Reprod.—1994.—51.—P. 205—213.
18. Song J., Houde A., Murphy B. D. Cloning of leukaemia inhibitory factor (LIF) and its expression in the uterus during embryonic diapause and implantation in the mink (*Mustela vison*) // Mol. Reprod. Develop.—1998.—51.—P. 13—21.
19. Hirzel D. J., Wang J., Das S. K., Dey S. K., Mead A. M. Changes in uterine expression of leukaemia inhibitory factor during pregnancy in the western spotted skunk // Biol. Reprod.—1999.—60.—P. 484—492.
20. Passavant C., Zhao X., Das S. K., Dey S. K., Mead A. M. Changes in uterine expression of leukaemia inhibitory factor

- receptor gene during pregnancy and its up-regulation by prolactin in the western spotted skunk // *Biol. Reprod.*—2000.—63.—P. 301—307.
21. Song J., Sirois J., Houde A., Murphy B. D. Cloning, developmental expression, and immunohistochemistry of cyclooxygenase 2 in the endometrium during embryo implantation and gestation in the mink (*Mustela vison*) // *Endocrinology.*—1998.—139.—P. 3629—3636.
 22. Das S. K., Wang J., Dey S. K., Mead A. M. Spatiotemporal expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 during delayed implantation and preimplantation period in the western spotted skunk // *Biol. Reprod.*—1999.—60.—P. 893—899.
 23. Плехинский Н. А. Биометрия.—Новосибирск: Изд-во СО АН СССР, 1961.—312 с.
 24. Беляев Д. К., Железова А. И. Генетика плодовитости животных. Сообщ. 2. Некоторые физиологические особенности размножения мутантных норок // *Генетика.*—1968.—4, № 1.—С. 45—57.
 25. Гулевиц П. Г., Клочков Д. В. Генетические особенности эндокринной функции половых желез норок // *Эндокринология размножения пушных зверей.*—Новосибирск: Ин-т цитологии и генетики СО РАН, 1992.—С. 54—77.
 26. Renfree M. B., Show G. Diapausae // *Annu. Rev. Physiol.*—2000.—62.—P. 353—375.
 27. Sandel M. The evolution of seasonal delayed implantation // *Quant. Rev. Biol.*—1990.—65.—P. 23—42.
 28. Stoufflet I., Mondain-Monval M., Simon P., Martinet L. Patterns of plasma progesterone, androgen and oestrogen concentrations and in vitro ovarian steroidogenesis during embryonic diapause and implantation in the mink (*Mustela vison*) // *J. Reprod. and Fertil.*—1989.—87.—P. 209—221.
 29. Lagerkvist G. Profiles of oestradiol-17B and progesterone and follicular development during the reproductive season in the mink (*Mustela vison*) // *J. Reprod. and Fertil.*—1989.—87.—P. 11—21.
 30. Berria M., Joseph M. M., Mead R. A. Role of prolactin and luteinizing hormone in regulating timing of implantation in the spotted skunk // *Biol. Reprod.*—1989.—40.—P. 232—238.
 31. Papke R. L., Concannon P. W., Travis H. F., Hansel W. Control of luteal function and implantation in the mink by prolactin // *J. Anim. Sci.*—1980.—50.—P. 1102—1107.
 32. Martinet L., Allais C., Allain D. The role of prolactin and LH in luteal function and blastocyst growth in mink (*Mustela vison*) // *J. Reprod. and Fertil.*—1981.—29, Suppl.—P. 119—130.
 33. Murphy B. D., Concannon P. W., Travis H. F., Hansel W. Prolactin: the hypophyseal factor that terminates embryonic diapausae in mink // *Biol. Reprod.*—1981.—25.—P. 487—491.
 34. Murphy B. D. The role of prolactin in implantation and luteal maintenance in the ferret // *Biol. Reprod.*—1979.—21.—P. 517—521.
 35. Agu G. O., Rajkumar K., Murphy B. D. Evidence for dopaminergic regulation of prolactin and a luteotropic complex in the ferret // *Biol. Reprod.*—1986.—35.—P. 508—515.
 36. Murphy B. D., Rajkumar K., Reyna A. G., Silversides D. W. Control of luteal function in the mink // *J. Reprod. and Fertil.*—1993.—47, Suppl.—P. 181—190.
 37. Douglas D. A., Song J. H., Moreau G. M., Murphy B. D. Differentiation of the corpus luteum of the mink (*Mustela vison*): mitogenic and steroidogenic potential of luteal cells from embryonic diapause and postimplantation gestation // *Biol. Reprod.*—1998.—58.—P. 1163—1169.
 38. Murphy B. D., Mead A. M., McKibbin P. E. Luteal contribution to the termination of the preimplantation delay in mink // *Biol. Reprod.*—1983.—28.—P. 497—503.
 39. Schultz G. A., Heyner S. Growth factors in preimplantation mammalian embryos // *Oxford Rev. Reprod. Biol.*—1993.—15.—P. 43—81.
 40. Lau I. F., Saksena S. K., Chang M. C. Pregnancy blockade by indomethacin, an inhibitor of prostaglandin synthesis: its reversal by prostaglandins and progesterone in mice // *Prostaglandins.*—1973.—4.—P. 795—803.
 41. Williams C. S., DuBois R. N. Prostaglandin endoperoxide synthase: why two isoforms? // *Amer. J. Physiol.*—1996.—270.—P. 393—400.
 42. Stewart C. L. Leukaemia inhibitory factor and the regulation of pre-implantation development of the mammalian embryo // *Mol. Reprod. Develop.*—1994.—39.—P. 233—238.
 43. Stewart C. L., Cullinan E. B. Preimplantation development of the mammalian embryo and its regulation by growth factors // *Develop. Genet.*—1997.—21.—P. 91—101.
 44. Вагин Ю. В. Роль гена *aleutian* в онтогенезе *Mustela vison*. 4. Влияние величин пометов и дат рождения щенков на расщепление в потомстве *ppAa* самок и *ppaa* самцов норок // *Биополимеры і клітина.*—2001.—17, № 4.—С.
 45. Хун Р., Флинт А. Беременность // *Гормональная регуляция размножения у млекопитающих.*—М.: Мир, 1987.—С. 193—244.

УДК 575.1.113.114.12
Надійшла до редакції 22.01.02