ISSN 0233-7657. Біополімери і клітина. 2007. Т. 23. № 4

Периимплантационная подпрограмма морфогенеза – эволюционное *know how* плацентарных млекопитающих

Ю. В. Вагин

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

vagin@imbg.org.ua

Обосновано наличие у плацентарных млекопитающих периимплантационной подпрограммы морфогенеза как специфичческого эволюционного приобретения, характерного для представителей упомянутого инфракласса.

Ключевые слова: плацентарные млекопитающие, морфогенез, эволюция.

Eutheria, обычно именуемые плацентарными, относятся к наиболее продвинутому инфраклассу млекопитающих [1]. Плацентарные млекопитающие в отличие от однопроходных (*Monotremata*) и сумчатых (*Marsupialia*) обладают более совершенной репродуктивной системой. Это позволяет им занимать разнообразные экологические ниши и активно распространяться по различным климатическим зонам. Там, где *Monotremata* и *Marsupialia* вступали в конкуренцию с *Eutheria*, преимущество, как правило, оставалось на стороне представителей последних. Об этом свидетельствуют как палеонтологические данные [2], так и данные экологов, наблюдавших за процессом колонизации австралийского континента плацентарными млекопитающими [1].

Хотя наличие плаценты является наиболее характерным признаком высших млекопитающих, она встречается также у некоторых ящериц, змей и сумчатых [1, 3]. Однако только у *Eutheria* плацентообразованию предшествует период периимплантации [3]. Периимплантация у самок млекопитающих характеризуется рядом морфологических и физиологических изменений их матки и эмбриона [3–6]. Наиболее полная информация об этих событиях собрана в исследованиях, проводившихся на мышевидных грызунах [3, 4].

В последние годы разработаны методологии, направленные на изучение явлений, обусловливающих течение периимплантационного процесса и его завершающего этапа – имплантации на молекулярно-генетическом уровне [7]. Их применение на практике позволило получить определенное представление о наследственных программах и молекулярных путях реализации данных программ, ассоциированных с упомянутым процессом.

В результате выяснилось, что события, связанные с подготовкой и успешным завершением процесса периимплантации, в существенной мере зависят от «диалога» между эмбрионом и маткой, происходящего на клеточно-молекулярном уровне [8–10]. Подобный «диалог» призван инициировать восприимчивость матки и готовность эмбриона к имплантации [3, 10, 11]. Состояние восприимчивости длится ограниченное время [3, 4, 10]; при этом маточная среда способна поддерживать рост

Ю. В. ВАГИН, 2007

бластоцисты, ее прикрепление, а также последующие процессы имплантации [3, 12].

Главными факторами, определяющими маточную восприимчивость, являются овариальные стероиды – прогестерон и/или эстрогены. Но если у мышей и крыс успех имплантации зависит от обоих гормонов, то у куньих, свиней, морских свинок, кроликов и хомячков указанный процесс обеспечивается исключительно прогестероном [3, 4, 13, 14].

Самое существенное продвижение в понимании природы факторов, контролирующих течение периимплантационного периода у млекопитающих, достигнуто в исследованиях на мышевидных грызунах. Установлено, что процессы активации и имплантации их бластоцист быстро инициируются единичной инъекцией эстрогена в заправленную прогестероном матку [3, 4].

Восприимчивость матки к имплантации подразделяется на три фазы: пререцептивное (матка еще не обрела восприимчивости к имплантации), рецептивное (матка восприимчива к имплантации) и нерецептивное – рефракторное (матка утратила восприимчивость к имплантации) [4]. Временной период, когда матка находится в рецептивной фазе, получил название «окно имплантации» [3].

Как отмечалось выше, у плацентарных млекопитающих переход матки в состояние рецептивности возможен лишь в условиях ее общения с эмбрионом [3, 8–11]. Продолжительность этого состояния крайне ограничена [4].

Выяснилось [3, 4], что у мыши матка полностью рецептивна на четвертый день, а в течение первых трех дней беременности или псевдобеременности ее можно считать пререцептивной. В то же время матку мыши можно сделать рецептивной, обработав особи малыми дозами эстрогена через 24–48 ч после заправки матки прогестероном. Рецептивность матки и соответственно эффективность имплантации постепенно снижаются и к шестому дню матка становится полностью рефракторной. Установлено, что состояние открытости–закрытости «окна имплантации» у мышей определяется изменениями уровней концентраций эстрогена в пределах довольно узкой области: при низких уровнях эстрогена окно остается открытым в течение достаточно длительного времени, однако оно резко закрывается по мере их повышения. При этом очень высокие уровни эстрогена, переводя матку в фазу нерецептивности, обусловливают нехарактерную для данной фазы экспрессиию генов, связанных с имплантацией [4].

Еще одним важным фактором, контролирующим наряду с эстрогенами процесс формирования «окна имплантации», является бластоциста; определяя точнее – состояние ее активности [15].

Очевидно, что активная и спящая бластоцисты молекулярно и физиологически различны. Так, рецептор эпидермального фактора роста, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) и рецептор гистамина второго типа являются факторами, связанными с реакцией прикрепления, и экспрессируются в реактивированных бластоцистах, но снижают свою экспрессию в покоящихся [15–18]. Напротив, связанный с белком G каннабиноидный рецептор, активирующийся введением каннабиноидов, а также эндоканнабиноидами, снижает свою экспрессию в «активных» бластоцистах и повышает ее – в «спящих» [19]. В целом эти данные отражают специфику молекулярных механизмов, контролирующих активацию бластоцисты и состояние ее покоя.

Интимный диалог между бластоцистой и маткой во время имплантации имеет некоторые особенности реципрокных эпителиально-мезенхимных взаимодействий и включает ряд эволюционно-консервативных сигнальных факторов [3, 9, 20]. Многие из них играют важную роль в процессах имплантации и пространственного размещения зародыша в матке; к таковым, в частности, относятся эпидермальные факторы роста (ЭФР), факторы роста фибробластов, липиды, инсулиноподобные факторы роста, морфогенетические белки кости (МБК), белки, кодируемые геном *Indian hedgehog (Ihh)*, а также их рецепторы или антагонисты [4, 21–23]. В течение периимплантационного периода эти факторы экспрессируются в матке мышей в определенной пространственно-временной последовательности. Выяснилось, что реакция прикрепления бластоцисты связана с локальной (в строме матки) индукцией генов, кодирующих МБК-2 и фактор роста фибробластов-2 [9, 21]. В тех же исследованиях выявлено, что бусинки, смоченные гепаринсвязывающим ЭФР-подобным фактором

роста (ГСЭФР) или инсулиновым фактором роста-I, но не другими белками, индуцируют в матке локальные реакции, аналогичные вызываемым бластоцистой: повышенную сосудистую проницаемость, децидуализацию, а также экспрессию МБК-2 и ЦОГ-2.

Показано также, что при подготовке матки к имплантации наблюдается пространственно-временная экспрессия генов, кодирующих компоненты Hedgehog(Hh)-сигнального пути [24–26]. Их экспрессия возрастала в эпителии просвета и железах матки, начиная с 3-го дня беременности, и достигала самых высоких уровней на 4-й день [27]. У овариэктомированных мышей транскрипция генов Hh-сигнального пути индуцировалась только прогестероном [26]. При этом в матках мышей, мутантных по гену рецептора прогестерона, индукцию указанных генов в ответ на обработку прогестероном наблюдали на значительно более низком уровне. Зафиксирована также экспрессия гена *Ihh* в матках хомяков под влиянием упомянутого гормона [28].

По всей вероятности, прогестерон регулирует экспрессию генов, кодирующих компоненты Hh-сигнального пути, не только через свой ядерный рецептор, но и иным, минующим его, путем [29].

На сегодняшний день совершенно очевидно, что сигнальные пути, образующие сеть диалогов между зародышем и маткой, являются неотъемлемым атрибутом процесса имплантации у всех изученных видов плацентарных млекопитающих [3, 9, 21, 23, 30]. В частности, интегрины и их рецепторы, трофинин-тестин-бистиновый комплекс и ряд других молекул клеточной поверхности, участвуют в адгезивном каскаде, обеспечивающем фиксацию бластоцист в местах имплантации [3, 20, 31, 32]. Известно, что ГСЭФР, фактор, ингибирующий лейкемию (ЛИФ), гомеобокс-содержащие транскрипционные факторы также играют важную роль в процессе имплантации у многих видов млекопитающих [4, 9, 10, 17, 20]. Предполагают, что они, образуя единый сигнальный путь, сливаются на последнем этапе с фосфолипаза-А2-ЦОГ-2 сигнальным путем, обеспечивая тем самым успешную имплантацию [9].

В последнее время сложилось представление о том, что эндоканнабиноиды являются ключевым звеном сигнализации, обеспечивающим синхронность эмбрионального развития и восприимчивости матки [9, 19, 20, 30, 33, 34].

Однако до сих пор неизвестны все «участники» сигнальных путей имплантации, а также остаются загадкой особенности их функционирования, а именно – функционируют ли они независимо, параллельно или конвергируют к общему знаменателю [4, 9]?

Несмотря на то, что механика и клеточная архитектура имплантации у большинства представителей плацентарных варьируют [3], можно выделить ряд моментов, тождественных для упомянутого процесса. Так, имплантация происходит на стадии бластоцисты, для нее характерны наличие «окна» маточной рецептивности, реципрокное взаимодействие между бластоцистой и маткой, а также увеличение маточной сосудистой проницаемости в месте прикрепления бластоцисты [3, 4]. Таким образом, распознавание и изучение сигнальных путей на этих этапах может дать начало унифицированной схеме имплантации [3], в пользу чего свидетельствуют данные, полученные в исследовниях на куньих.

Выяснилось, что у американских норок в процессе имплантации белок ЛИФ локализован на дне и шейке матки [35]. В матке скунса наблюдается повышенная концентрации мРНК -рецептора ЛИФ в местах имплантации бластоцист [36, 37].

Результаты этих исследований позволили авторам предположить, что ЛИФ у куньих участвует в контроле имплантации бластоцист [35–37].

Имеются сведения, что во время имплантации ген *Цог-2* экспрессируется в матке норок, в местах прикрепления и инвазии трофобласта [38]. В свою очередь, результаты, полученные на скунсах, показали, что во время имплантации ген *Цог-2* экспрессируется не только в матке, но и в бластоцисте [39].

Таким образом, возрастание экспрессии *Цог-2* как у норки, так и у скунса коррелирует во времени с приливом плазменных белков в матку и реакцией прикрепления бластоцисты. Эти факты, по мнению авторов [38, 39], подтверждают то, что локальная продукция простагландина у куньих может являться начальным индуктором процессов, отвечающих за подготовку матки к имплантации.

Исследования на скунсах в процессе периимплантации выявили резкое увеличение рецепторов ЭФР в бластоцистах, а также повышение количества его транскриптов в матке, совпадающие с возобновлением эмбрионального развития и приходящиеся на тот момент, когда скорость митотической активности эмбрионов резко возрастала [40].

Недавно у реактивированных бластоцист американских норок обнаружена экспрессия фактора роста фибробластов-4 (ФРФ-4), а также экспрессия рецептора ФРФ-2 (ФРФР-2), определяемая у бластоцист лишь на 5-й день после их реактивации [41]. При этом выяснилось, что внутренняя клеточная масса бластоцисты норки экспрессирует и ФРФ-4, и ФРФР-2, а трофобласт – исключительно ФРФР-2, играющий важную роль в периимплантационной пролиферации эмбриональных компонентов.

Проведены также исследования по выявлению роли васкулярного эндотелиального фактора роста (ВЭФР) и его рецепторов в периимплантационных процессах у американских норок.Установлено, что у самок в течение периимплантационного периода происходит существенный рост маточной экспрессии ВЭФР и его рецепторов, ВЭФРР-1 и ВЭФРР-2 [42]. Данная экспрессия регулируется простагландинами, производными ЦОГ-2, что подтверждено результатами исследований на мышах [43]. Обнаружено, что простациклин, производный ЦОГ-2 простагландина, вовлекается у мышей в процесс имплантации, а его действие опосредуется пролифератором пероксисом-активированного рецептора (ППАР) [44].

У норок экспрессия ЦОГ-2 является скоротечным событием, она происходит во время прикрепления трофобласта и инвазии бластоцисты [38] и совпадает с наблюдающимся повышением экспрессии ВЭФР в матке их самок [42]. Процесс имплантации у норок сопровождается также экспрессией в эндометрии ППАР [45].

В литературе есть данные о том, что не только матка [38], но и реактивированные эмбрионы норок продуцируют простагландины, в частности $ПГЕ_2$ [45, 46]. Последний эффективно индуцирует экспрессию ВЭФР в различных тканях [47], а его собственная экспрессия наблюдается в матке мышей в течение имплантации [44].

Еще одним кандидатом на роль регулятора экспрессии ВЭФР является ПГJ, активирующий в макрофагах человека ген ВЭФР посредством ППАР [48]. У норок экспрессия ППАР зафиксирована в трофобласте во время имплантации бластоцисты [45]. Напомним, что ВЭФР действует через свои тирозинкиназные рецепторы ВЭФРР-1 и ВЭФРР-2 [49]. У норок подъем уровней экспрессии рецепторов ВФЭР также коррелирует с имплантацией и ассоциирован с присутствием в матке реактивированных эмбрионов [42].

В одной из последних работ приведены доказательства того, что у норок важную роль в процессе васкуляризации, связанном с имплантацией бластоцист, играет $ПГЕ_2$; при этом он действует на указанный процесс через свои рецепторы EP2 и EP4 [46].

Из вышеизложенного следует, что известные на сегодня детали сигнальних путей имплантации у представителей куньих [10] обнаруживают определенное сходство с таковыми у мышевидных грызунов [23].

Итак, из проведенного анализа можно сделать вывод о том, что периимплантационный период характеризуется активным диалогом между эмбрионом и маткой, призванным обепечить подготовку его участников к имплантации. Информационная составляющая данного диалога сформирована положительным отбором в процессе эволюции плацентарных млекопитающих. Она представляет собой «гибридную» (эмбриono-материнскую) подпрограмму, контролирующую процесс периимплантации.

Наличие этой подпрограммы отличает *Eutheria* от других представителей класса млекопитающих – *Monotremata* и *Marsupialia*. Она призвана осуществлять информационную поддержку, направленную на координацию морфогенетических процессов, обеспечивающих, в конечном итоге, своевременную имплантацию бластоцист. Несмотря на определенные видовые различия в содержании данной подпрограммы, у всех изученных представителей плацентарних она реализуется в течение периода периимплантации исключительно активным эмбрионо-маточным диалогом. При этом экспрессируется, по современным оценкам, от нескольких сотен до, возможно, более чем одной ты-

сячи генов, входящих в состав геномов матери и эмбриона [4, 11, 19, 23, 30]. Их экспрессия имеет четко выраженную пространственно-временную последовательность, отклонение от которой может привести к фатальным последствиям для развивающегося в утробе матери потомства [3, 4]. Фатальными для развивающегося потомства могут стать и генетические нарушения, вызывающие информационные изменения данной подпрограммы.

Таким образом, от качества и своевременности реализации морфогенетической подпрограммы, контролирующей процесс периимплантации, во многом зависит репродуктивный успех плацентарных млекопитающих. Исходя из этого можно заключить, что действие в процессе имплантации стабилизирующего типа положительного отбора, установленное в исследованиях на американских норках [50], направлено на защиту и в определенных случаях на коррекцию упомянутой выше подпрограммы [51].

Yu. V. Vagyn

Periimplantation subprogram for morphogenesis – the evolutionary know-how of eutherians

Summary

The occurrence of periimplantation subprogram for morphogenesis in eutherians, as a specific evolutionary acquirement, typical for members of the infraclass involved, has been substantiated.

Keywords: eutherians, morphogenesis, evolution.

Ю. В. Вагін

Періімплантаційна підпрограма морфогенезу – еволюційне *know how* плацентарних ссавців

Резюме

Обгрунтовано наявність у плацентарних ссавців періімплантаційної підпрограми морфогенезу як специфічного еволюційного надбання, характерного для представників зазначеного інфракласу.

Ключові слова: плацентарні ссавці, морфогенез, еволюція.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ромер А., Парсонс Т.* Анатомия позвоночных.–М.: Мир, 1992.–Т.1.–357 с.
2. *Симпсон Дж.* Великолепная изоляция.–М.: Мир, 1983.–256 с.
3. *Carson D. D., Bagchi I., Dey S. K., Enders A. C., Fazleabas A. T., Lessey B. A., Yoshinaga K.* Embryo implantation // Develop. Biol.–2000.–**223**.– P. 217–237.
4. *Dey S. K., Lim H., Das S. K., Reese J., Paria B. C., Daikoku T., Wang H.* Molecular cues to implantation // Endocrine Revs.–2004.–**25**.–P. 341–373.
5. *Mead A. M.* Hormonal control of implantation in some carnivores // Molecular and cellular aspects of periimplamtation processis.–New York: Springer, 1995.–P. 48–65.
6. *Lopes F. L., Desmarais J., Murphy B. D.* Embryonic diapause and its regulation // Reprodution.–2004.–**128**.–P. 669–678.
7. *Deb K., Reese J., Paria B. C.* Methodologies to study implantation in mice // Methods. Mol. Med.–2006.–**121**.–P. 1219–1234.
8. *Paria B. C., Song H., Dey S. K.* Implantation: molecular basis of embryo-uterine dialogue // J. Develop. Biol.–2001.–**45**.–P. 597–605.
9. *Paria B. C., Reese J., Das S. K., Dey S. K.* Deciphering the cross-talk of implantation advances and challenges // Science.–2002.–**296**.–P. 2185–2188.
10. *Bordigon V., Lopes F. L., Murphy B. D., Desmarais J.* Diapause, implantation in the mink: a critical role for embryonic signaling // Scientifur.–2004.–**28**.–P. 211–217.
11. *Tranguch S., Daikoku T., Guo Y., Wang H., Dey S. K.* Molecular complexity in establishing uterine receptivity and implantation // Cell Mol. Life Sci.–2005.–**62**.–P. 1964–1973.
12. *Dey S. K.* Implantation // Reproductive endocrinology, surgery and technology.–New York: Lippincott-Raven, 1996.–P. 421–434.
13. *Tranguch S., Smith D. F., Dey S. K.* Progesterone receptor requires a co-chaperone for signaling in uterine biology and implantation // Reprod. Biomed. Online.–2006.–**13**.–P. 651–660.
14. *Zhang Q.,Paria B. C.* Importance of uterine cell death, renewal, and their hormonal regulation in hamsters that show progesterone-dependent implantation // Endocrinology.–2006.–**147**.–P. 2215–2227.
15. *Paria B. C., Huet H., Dey S. K.* Blastocyst's state of activity determines the «window» of implantation in the receptive mouse uterus // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.–1993.–**90**.–P. 10159–10162.
16. *Paria B. C., Das S. K., Andrews G. K., Dey S. K.* Expression of the epidermal growth factor receptor gene is regulated in mouse blastocysts during delayed implantation // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.–1993.–**90**.–P. 55–59.
17. *Lim H., Das S. K., Dey S. K. erbB* genes in the mouse uterus: cell-specific signaling by epidermal growth factor (EGF) family of growth factors during implantation // Develop. Biol.–1998.–**204**.–P. 97–110.
18. *Zhao X., Ma W., Das S. K., Dey S. K., Paria B. C.* Blastocyst H(2) receptor is the target for uterine histamine in implantation in the mouse // Development.–2000.–**127**.–P. 2643–2651.
19. *Paria B. C., Song H., Wang X., Schmid P. C., Krebsbach R. J., Schmid H. H., Bonner T. I., Zimmer A., Dey S. K.* Dysregulated cannabinoid signaling disrupts uterine receptivity for embryo implantation // J. Biol. Chem.–2001.–**276**.–P. 20523–20528.
20. *Lim H., Song H., Paria B. C., Reese J., Das S. K., Dey S. K.* Molecules in blastocyst implantation: uterine and embryonic perspectives // Vitam. Horm.–2002.–**64**.–P. 43–76.
21. *Paria B. C., Ma W., Tan J., Raja S., Das S. K., Dey S. K., Hogan B. L.* Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied

growth factors // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.–2001.–**98**.–P. 1047–1052.
22. *Wang H., Dey S. K*. Lipid signaling in embryo implantation // Prostaglandins Other Lipid Mediat.–2005.–**77**.–P. 84–102.
23. *Wang H., Dey S. K*. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models // Nat. Rev. Genet.–2006.–**7**.–P. 18–199.
24. *Ingham P. W., McMahon A. P*. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles // Genes Develop.–2001.–**15**.–P. 3059–3087.
25. *Johnson R. L., Scott M. P*. New players and puzzles in the hedgehog signaling pathway // Curr. Opin. Genet. Develop.–1998.–**8**.–P. 450–456.
26. *McMahon A. P*. More surprises in the hedgehog signaling pathway // Cell.–2000.–**100**.–P. 185–188.
27. *Matsumoto H., Zhao X., Das S. K., Hogan B. L., Dey S. K*. *Indian hedgehog* as a progesterone-responsive factor mediating epithelial-mesenchymal interactions in the mouse uterus // Develop. Biol.–2002.–**245**.–P. 280–290.
28. *Khatua A., Wang X., Ding T., Zhang Q., Reese J., DeMayo F. J., Paria B. C*. *Indian hedgehod*, but not histidine decarboxylase or amphiregulin, is a prodesterone-regulated uterine gene in hamsters // Endocrinology.–2006.–**147**.–P. 4079–4092.
29. *Takamoto N., Zhao B., Tsai S. Y., DeMayo F. J*. Identification of *Indian hedgehog* as a progesterone-responsive gene in the murine uterus // Mol. Endocrinol.–2002.–**16**.–P. 2338–2348.
30. *Wang H., Xie H., Sun X., Kingsley P. J., Marnett L. J., Cravatt B. F., Dey S. K*. Differential regulation of endocannabinoid synthesis and degradation in the uterus during embryo implantation // Prostaglandins Other Lipid Mediat.–2007.–**83**.–P. 62–74.
31. *Norwitz E. R., Schust D. J., Fisher S. J*. Implantation and the survival of early pregnancy // New Engl. J. Med.–2001.–**345**.–P. 1400–1408.
32. *Kimber S. J., Spanswick C*. Blastocyst implantation: the adhesion cascade // Semin. Cell Develop. Biol.–2000.–**11**.–P. 77–92.
33. *Wang H., Xie H., Dey S. K*. Endocannabinoid signaling directs periimplantation events // AAPS J.–2006.–**8**.–P. 425–432.
34. *Wang H., Dey S. K., Maccarone M*. Jekyll and hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility // Endocrinol. Revs.–2006.–**27**.–P. 427–480.
35. *Song J. H., Houde A., Murphy B. D*. Cloning of leukemia inhibitory factor (LIF) and its expression in the uterus during embryonic diapause and implantation in the mink (*Mustela vison*) // Mol. Reprod. and Develop.–1998.–**51**.–P. 13–21.
36. *Hirzel D. J., Wang J., Das S. K., Dey S. K., Mead R. A*. Changes in uterine expression of leukemia inhibitoryfactor during pregnancy in the Western spotted skunk // Biol. Reprod.–1999.–**60**.–P. 484–492.
37. *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.
38. *Song J. H., 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.
39. *Das S. K., Wang J., Dey S. K., Mead R. A*. Spatiotemporal expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 during delayed implantation and the periimplantation period in the Western spotted skunk // Biol. Reprod.–1999.–**60**.–P. 893–899.
40. *Paria B. C., Das S. K., Mead R. A., 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.
41. *Desmairs J. A., Bordignon V., Lopes F. L., Smith L. C., Murphy B. D*. The escape of the mink embryo from obligate diapause // Biol. Reprod.–2004.–**70**.–P. 662–670.
42. *Lopes F. L., Desmairs J. A., Gevry N. Y., Ledox S., Murphy B. D*. Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and receptors Flt-1 and KDR during the peri-implantation period in the Mink, *Mustela vison* // Biol. Reprod.–2003.–**68**.–P. 1926–1933.
43. *Lim H., Paria B. C., Das S. K., Dinchuk J. E., Langenbach R., Trzaskos J. M., Dey S. K*. Multiple female reproductive failures in cyclo-oxygenase 2-deficient mice // Cell.–1997.–**91**.–P. 197–208.
44. *Lim H., Gupta R. A., Ma W. G., Paria B. C., Moller D. E., Morrow J. D., DuBois R. N., Trzaskos J. M., Dey S. K*. Cyclo-oxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPAR // Genes Develop.–1999.–**13**.–P. 1561–1574.
45. *Desmarais J., Bennett R. D., Gevry N., Murphy B. D*. The role of peroxisome proliferator-activated receptor delta in the process of implantation in the mink *Mustela vison* // Biol. Reprod.–2002.–**66** (suppl. 1).–P. 123.
46. *Lopes F. L., Desmarais J., Ledoux S., Gervy N. Y., Lefevre P., Murphy B. D*. Transcriptional regulation of uterine vascular endothelial growth factor during early gestation in a carnivore model, *Mustela vison* // J. Biol. Chem.–2006.–**281**.–P. 24602–24611.
47. *Bamba H., Ota S., Kato A., Kawamoto C., Fujiwara K*. Prostaglandins up-regulate vascular endothelial growth factor production through distinct pathways in differentiated U937 cells // Biochem. and Biophys. Res. Communs.–2000.–**273**.–P. 485–491.
48. *Tarrade A., Schoonjans K., Guibourdenche J., Bidart J. M., Vidaud M., Auwerx J., Rochette-Egly C., Evain-Brion D*. PPAR gamma/RXR alpha heterodimers are involved in human CG beta synthesis and human trophoblast differentiation // Endocrinology.–2001.–**142**.–P. 4504–4514.
49. *Matsumoto T., Claesson-Welsh L*. VEGF receptor signal transduction // Sci. STKE.–2001.–P. 21.
50. *Вагин Ю. В*. Доказательства действия дарвиновского отбора на пренатальной стадии онтогенеза // Физиология и биохимия культурных растений.–2006.–**38**, № 2.–С. 134–143.
51. *Вагин Ю. В*. Положительный отбор генов-модификаторов – путь фиксации наследственных изменений в популяциях // Биополимеры и клетка.–2007.–23, № 3.–С. 255–259.

УДК 577.21+575.857
Надійшла до редакції 05.06.07