

И.Н. ОСЬКИНА, Л.А. ПРАСОЛОВА,

И.З. ПЛЮСНИНА, Л.Н. ТРУТ

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения

Российской академии наук, Новосибирск

E-mail: oskina@bionet.nsc.ru

РОЛЬ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ДЕПИГМЕНТАЦИИ ВОЛОСЯНОГО ПОКРОВА У ЖИВОТНЫХ ПРИ ОТБОРЕ ПО ПОВЕДЕНИЮ



Исследовано участие глюкокортикоидных гормонов в возникновении белой пятнистости у domestцированных животных в эмбриональный период развития. Показано, что стрессорное воздействие и введение дексаметазона на 12–14-й дни беременности полностью пигментированным серым крысам вызывает задержку миграции и развития меланобластов у эмбрионов. Это приводит к повышению почти в 4 раза количества потомков с депигментацией на вентральной стороне тела. Продемонстрировано также, что реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на эмоциональный стресс у взрослых потомков таких матерей снижена по сравнению с контрольными животными. Обсуждается роль глюкокортикоидов в возникновении депигментации волосяного покрова при отборе животных на domestциационное поведение.

© И.Н. ОСЬКИНА, Л.А. ПРАСОЛОВА, И.З. ПЛЮСНИНА,
Л.Н. ТРУТ, 2010

Введение. Одной из особенностей формообразовательного процесса при одомашнивании животных является сходный характер морфологических изменений, возникающих у представителей разных систематических групп [1]. Согласно одному из положений концепции дестабилизирующего отбора академика Д.К. Беляева, морфофизиологическое сходство при эволюционном преобразовании поведения в процессе domestциации животных может быть обусловлено однонаправленными изменениями регуляторных систем организма при одном и том же векторе отбора [2]. В ходе многолетнего эксперимента по отбору разных видов животных (серебристо-черная лисица, американская норка, серая крыса) на социальную адаптацию к условиям неволи и близкому контакту с человеком были продемонстрированы однонаправленные изменения поведения и некоторых морфологических признаков [3]. Одним из первых изменений у животных экспериментальной domestциации было возникновение депигментаций определенных участков кожно-мехового покрова [4].

Перенос животных в новую среду обитания, а главное, близкий контакт с человеком были стрессующими факторами. На первых этапах domestциации отбор на элиминацию агрессивного поведения к человеку являлся также отбором на стресс-реактивность и вовлекал в сферу своего влияния такие регуляторные системы, как нервная и эндокринная. Самые первые и наиболее глубокие изменения при отборе на domestциационное поведение произошли в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) как основной системы адаптации и стресса. Отбор привел к ослаблению активности всех звеньев этой системы у животных domestцированной популяции [5]. Известно, что глюкокортикоидные гормоны также играют важную роль в эмбриогенезе, принимая участие как в структурном развитии органов, так и в созревании и «программировании» различных систем организма [6]. Возникает вопрос, не является ли функциональное ослабление ГГНС, наблюдаемое при отборе на domestциационное поведение, одним из факторов, индуцирующих с высокой частотой возникновение непигментированных участков волосяного покрова потомков полностью пигментированных родителей. Известно, что действие генов депигментации

проявляется на разных стадиях эмбриогенеза [7]. Наши исследования показали, что в доместичированной популяции серых крыс возрастает частота возникновения и экспрессия депигментации, детерминируемой полурецессивной мутацией *hooded* [8], которая вызывает задержку миграции и дифференцировки меланобластов из нейрального креста, что приводит в конечном счете к образованию депигментированных волос [9, 10]. Возникновение белых пегостей у доместичированных серебристо-черных лисиц, детерминируемых геном «*Star*», также происходит из-за задержки на 1–2 дня миграции меланобластов в кожу эмбрионов [11].

Настоящая работа затрагивает фундаментальную проблему гормональной регуляции развития и направлена на изучение эмбриональной роли глюкокортикоидных гормонов в эмбриогенезе и механизмах возникновения депигментации волосяного покрова при доместикации животных.

Материалы и методы. Для определения содержания глюкокортикоидов во время беременности у недоместичированных (агрессивных) и доместичированных (ручных) самок серебристо-черных лисиц (*Vulpes vulpes*) и крыс (*Rattus norvegicus*) была взята кровь. У лисиц кровь брали из в. *saphena*, у крыс — из хвостовой вены. В эксперименте использовали по 12 ручных и агрессивных самок лисиц и крыс.

Последующие эксперименты проводили на серых крысах. В первом эксперименте 20 полностью пигментированных серых самок крыс из недоместичированной популяции массой 200–220 г скрещивали с такими же самцами массой 280–300 г. Факт оплодотворения определяли по наличию сперматозоидов во влагалищных мазках самок. День обнаружения сперматозоидов в мазках считали 0-м днем беременности. Беременных самок содержали по одной в клетке. Стрессорную стимуляцию и введение синтетического глюкокортикоидного гормона осуществляли на 12–14-й дни беременности самок крыс. В этот период у эмбрионов крыс начинается продуцирование стероидов в надпочечниках, и они начинают отвечать на АКТГ [12, 13], а в гипофизе начинается секреция дериватов проопиомеланокортина [14]. В

первом эксперименте крысы были разделены на две группы. Самки первой группы (опытная, $n = 10$) на 12–14-й дни беременности подвергались стрессорной стимуляции, вторую группу (контрольная, $n = 10$) составляли интактные беременные самки. В качестве повторяющегося рестрикционного (эмоционального) стресса использовали ограничение подвижности в небольших пластиковых клетках в течение 45 мин три раза в день [15, 16]. На 20-й день беременности по 4 самки из каждой группы были забиты, а их эмбрионы взяты для последующего определения меланобластов в коже. От остальных самок этих групп получено потомство, у которого в двухмесячном возрасте был описан фенотип окраски меха с локализацией мест расположения депигментированных участков и их размеры. У трехмесячных самцов, потомков контрольных и опытных самок ($n = 12$ в каждой группе), определяли уровни кортикостерона до стрессорной стимуляции сразу после окончания 20-минутного рестрикционного стресса, а также через 1, 2 и 4 ч после стресса. Известно, что 20-минутная продолжительность стресса достаточна для активации ГНС и через 20 мин после начала стресса наблюдается максимальное повышение глюкокортикоидов в крови [17].

Во втором эксперименте полностью пигментированным агрессивным самкам ($n = 12$), скрещенным с такими же самцами, на 12–14-й дни беременности давали дексаметазон, синтетический глюкокортикоидный гормон («Sigma», США) с питьевой водой в концентрации 5 мкг/мл, что в среднем составляло 75–100 мкг дексаметазона на животное в 1 сут. Эта доза гормона часто используется в экспериментах на лабораторных крысах [18, 19]. Животные контрольной группы ($n = 12$) получали обычную питьевую воду. На 18, 19, 20-й дни беременности по 4 самки из каждой экспериментальной группы были забиты декапитацией. У их эмбрионов определяли кортикостерон в плазме крови и оценивали картину развития меланобластов в коже. От остальных самок было получено потомство, у которого в возрасте двух месяцев был описан фенотип окраски меха с указанием мест расположения депигментированных участков и проведена количественная оценка содержания меланина

в пробах волос, взятых с вентральной стороны тела. У самцов ($n = 12$ в каждой группе) так же, как и в первом эксперименте, исследовали базальный и стрессорный уровни кортикостерона в крови.

Эмбрионы фиксировали в жидкости Карнуа в течение 1 сут и хранили в 70° спирте. Меланобласты в коже эмбрионов выявляли методом серебрения по Masson [20] на тотальных препаратах образцов кожи, взятых с головы, лопатки, шеи и живота. Подсчет числа меланобластов на гистологических препаратах проводили у 18–20-дневных эмбрионов. У каждого эмбриона определяли среднюю величину по пяти образцам в поле зрения микроскопа. У лисиц основным глюкокортикоидным гормоном является кортизол, а у крыс — кортикостерон. Глюкокортикоиды в плазме крови определяли методом конкурентного белкового связывания [21]. Количественную оценку содержания меланина в волосах проводили методом ЭПР-электронного парамагнитного резонанса. Расчет содержания меланина сделан в весовых процентах, т.е. в граммах на 100 г шерсти [22].

Статистический анализ результатов осуществляли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа, где в качестве факторов использовали тип поведения селективируемой линии крыс и группу опыт-контроль с последующим сравнением межгрупповых различий по критерию Ньюмена-Кейсла. Влияние пренатальных воздействий на частоту возникновения белой пятнистости оценивали по критерию χ^2 .

Результаты исследований. Содержание глюкокортикоидов в крови во время беременности снижено у всех ручных животных по сравнению с агрессивными — и у лисиц ($F_{1,147} = 62,76$, $p < 0,001$), и у крыс ($F_{1,165} = 10,68$, $p < 0,01$) (рис. 1). При этом у лисиц уровни гормонов в разные сроки беременности незначительно менялись (рис. 1, а), а у крыс независимо от типа поведения — повышались к концу беременности, что, по-видимому, обусловлено видовыми особенностями исследуемых животных. Следует отметить, что у агрессивных серых крыс уровень кортикостерона в крови начинал увеличиваться с 10-го дня, достигая максимальных значений к 13-му дню беременности, а у серых ручных крыс — только к 19-му дню (рис. 1, б).

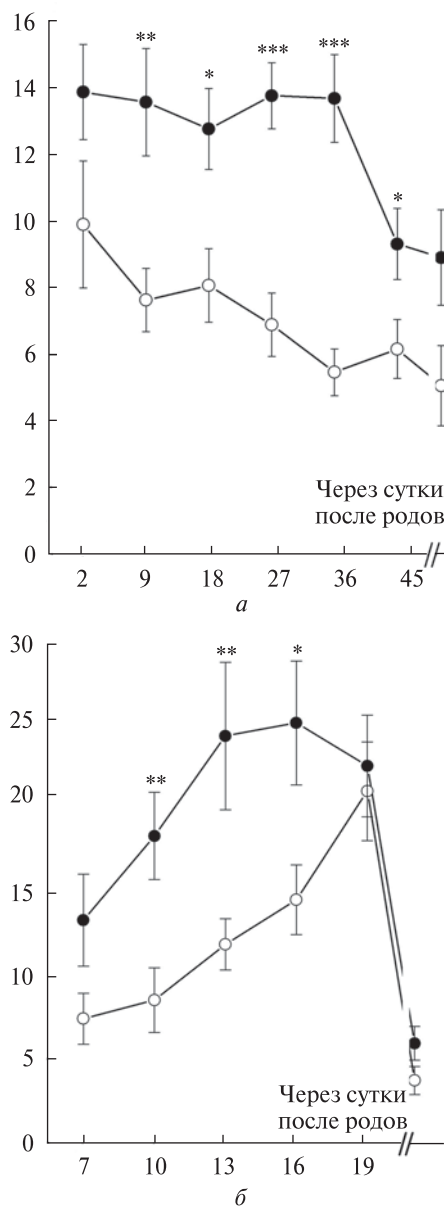


Рис. 1. Уровень глюкокортикоидов в крови серебристо-черных лисиц (а) (по вертикали — кортизол, мкг) и серых крыс (б) (по вертикали — кортикостерон, мкг) в различные сроки беременности (по горизонтали, дни); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — различия в показателях достоверны между агрессивными (●) и ручными (○) самками

Рестрикционный стресс на 12–14-й дни беременности приводил к задержке миграции и дифференцировки меланобластов в коже эмбрионов агрессивных серых крыс (рис. 2). Так, если у 20-дневных эмбрионов контроль-

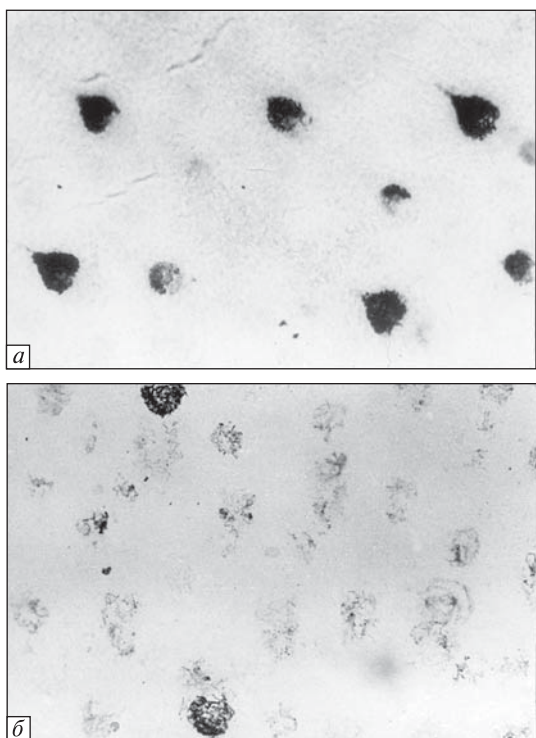


Рис. 2. Влияние материнского стресса на развитие меланобластов в коже 20-дневных эмбрионов крыс: а – интактный контроль, б – стресс матерей (опыт)

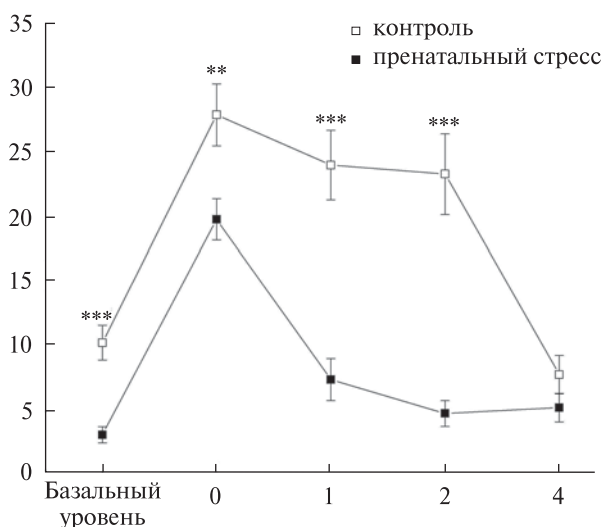


Рис. 3. Влияние материнского стресса на уровень кортикостерона (по вертикали, мкг %) в крови у взрослых потомков в ответ на 20-минутный рестрикционный стресс; по горизонтали – время окончания стресса, ч; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – различия в показателях достоверны между крысами контрольной и опытной групп

ной группы крыс в коже головы и шеи хорошо видны уже формирующиеся волосяные фолликулы, которые почти полностью заполнены меланобластами, то в коже эмбрионов опытной группы крыс присутствуют в основном лишь отдельные меланобласты, а первичные волосяные фолликулы еще полностью не сформированы. В результате это приводит к тому, что в опытной группе в три раза чаще, чем в контрольной рождаются потомки с депигментированными участками на вентральной стороне тела.

Стрессорная стимуляция матерей на 12–14-й дни беременности вызывала также снижение функциональной активности ГГНС у взрослых потомков по сравнению с потомками контрольной группы ($F_{1,64} = 48,03$, $p < 0,001$). У потомков опытной группы по сравнению с животными контрольной группы были снижены базальный и стрессорный уровни кортикостерона в крови (рис. 3). Кроме того, если у крыс контрольной группы содержание гормона в крови возвращалось к базальным значениям только через 4 ч после окончания стресса, то у животных опытной группы снижение гормона в крови наблюдали уже через 1 ч после окончания стресса (рис. 3).

В следующем эксперименте агрессивные самки серых крыс в те же сроки беременности получали дексаметазон с питьевой водой. Введение дексаметазона привело к достоверному снижению уровня кортикостерона у эмбрионов на 18–19-й дни развития (рис. 4, а, $p < 0,001$). У взрослых потомков опытной группы реакция на эмоциональный стресс была снижена почти в полтора раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Динамика уровня кортикостерона в крови в ответ на стресс у них так же как и у пренатально стрессированных крыс изменялась ($F_{4,68} = 3,67$, $p < 0,01$) и была сопоставима с реакцией на данное воздействие у доместизируемых животных (рис. 4, б).

На рис. 5 представлены фотографии препаратов кожи головы эмбрионов 18–20 дней развития, матери которых получали дексаметазон с питьевой водой. Видно, что введение дексаметазона приводит к задержке развития меланобластов в коже эмбрионов примерно на 1 сут по сравнению с контролем. На 18-й день эмбрионального развития меланобласты в коже

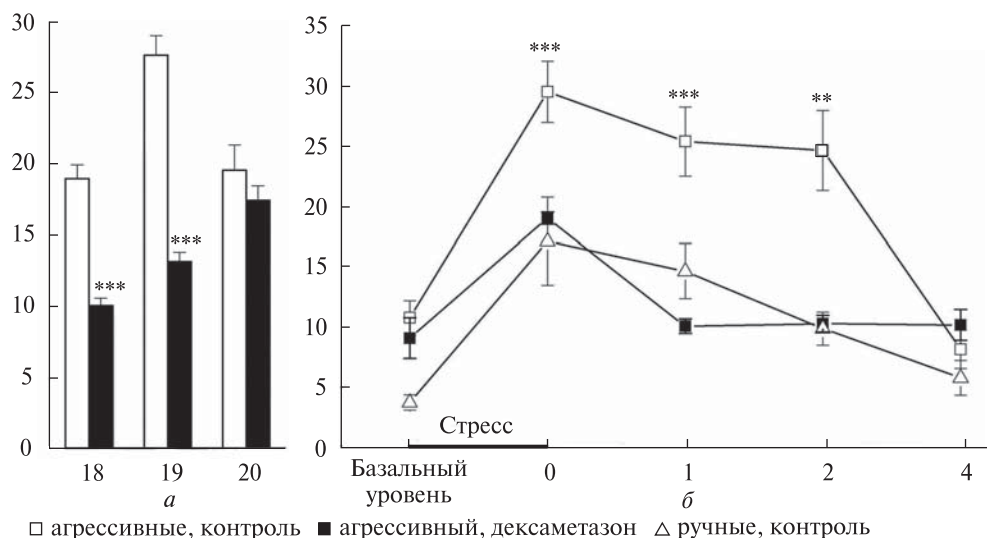


Рис. 4. Уровень кортикостерона (по вертикали, мкг %) в крови у 18–20-дневных эмбрионов (а) и взрослых потомков в ответ на 20-минутный рестрикционный стресс (б), матери которых получали дексаметазон с питьевой водой во время беременности; по горизонтали — а — возраст, дни; б — время после окончания стресса, ч; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — различия в показателях достоверны между крысами контрольной и опытной групп

эмбрионов контрольной группы концентрируются в местах образования волосяных фолликулов, они четко дифференцированы, и их количество в поле зрения микроскопа в полтора раза превышает содержание у эмбрионов опытной группы ($15,4 \pm 0,35$ — контрольная группа, $9,4 \pm 0,34$ — опытная группа, $p < 0,001$). У эмбрионов опытной группы они менее дифференцированы, еще рассеяны по всей поверхности кожи и не сконцентрированы в местах будущих волосяных фолликулов. На 19-й день развития у эмбрионов контрольной группы меланобласты, поступившие в волосяной фолликул и размножившиеся в нем, образуют довольно плотные скопления, а в коже эмбрионов экспериментальной группы меланобластов не только меньше, но они менее дифференцированы и образуют прозрачные сетчатые структуры. Наиболее существенные различия между экспериментальной и контрольной группами наблюдали на 20-й день эмбриогенеза. Картина развития меланобластов у эмбрионов, матери которых получали дексаметазон, соответствует картине дифференцировки и количеству меланоцитов в волосяных фолликулах на 18,5–19-й день развития интактных эмбрионов. У 20-дневных эмбрионов контрольной группы

волосяные фолликулы полностью сформированы: они крупные, плотно заполнены зрелыми меланоцитами.

Среди родившихся потомков от матерей, которые получали дексаметазон с питьевой водой, количество крыс с депигментацией на вентральной поверхности тела возрастало примерно в 4 раза по сравнению с контрольной популяцией (рис. 6, а) и было сопоставимо с аналогичным показателем в domesticiрованной популяции [8]. Кроме того, среди потомков были животные со значительно осветленным мехом на вентральной поверхности (рис. 6, б). В контрольной популяции таких животных не обнаружено. Содержание меланина в волосах, взятых с вентральной поверхности тела крыс, матерям которых вводили дексаметазон, было значительно меньше, чем у потомков от матерей контрольной группы (рис. 6, в).

Обсуждение полученных данных. В настоящее время имеется большое количество работ, свидетельствующих о модифицирующем действии стресса и глюкокортикоидных гормонов в ранний период развития на функцию ГГНС взрослого организма у разных видов животных и человека [23–26]. Их эффекты зависят не только от длительности и интенсивности стрессор-

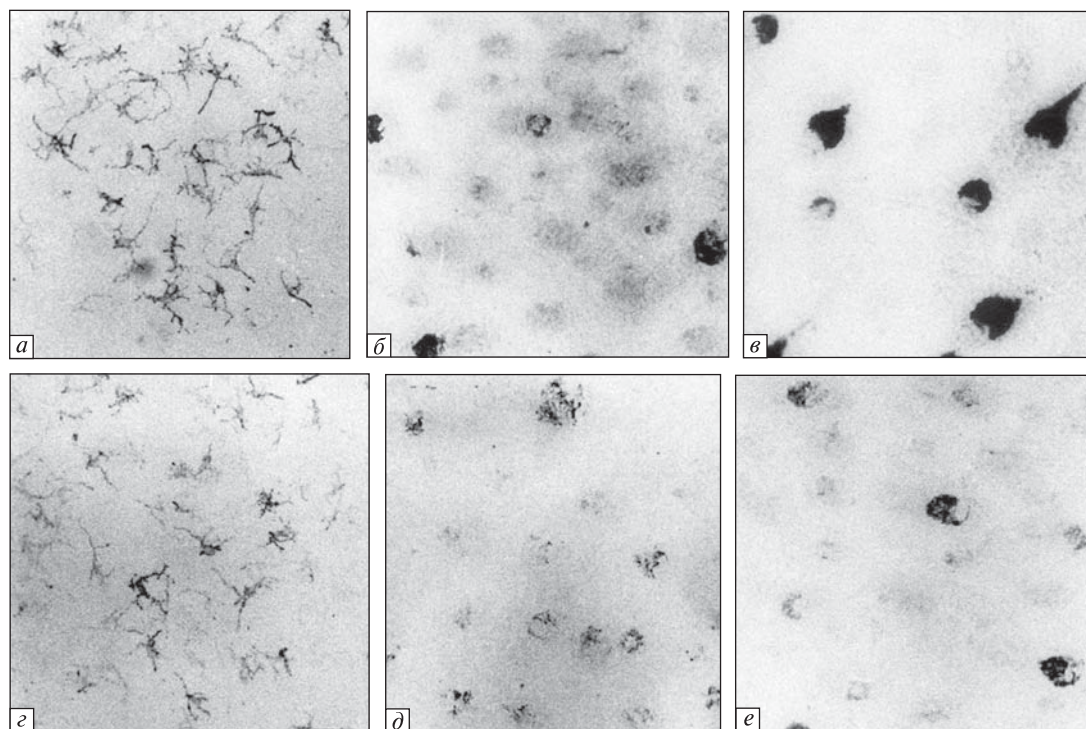


Рис. 5. Меланобласты у эмбрионов от интактных матерей (а–в) и у эмбрионов (г–е), матери которых получали дексаметазон с питьевой водой на 12–14 дни беременности: а, г – 18, б, д – 19, в, е – 20-й дни развития эмбрионов

ного воздействия, но и от периода внутриутробного развития эмбрионов [27, 28]. В настоящей работе повышение содержания глюкокортикоидов (стресс и введение дексаметазона) у агрессивных самок на 12–14-й дни беременности вызывало снижение реакции ГНС на стресс у взрослых потомков, о чем свидетельствует более низкий уровень кортикостерона в крови сразу после окончания стрессорного воздействия. У этих животных, так же как и у domesticированных крыс, наблюдалось и более быстрое возвращение к базальным значениям уровня кортикостерона, что, вероятно, указывает на усиление отрицательной обратной связи ГНС, в которой участвуют глюкокортикоидные рецепторы гиппокампа. Важно отметить, что у domesticированных крыс экспрессия гена рецептора глюкокортикоидов в этой структуре и его количество существенно выше, чем у агрессивных [29]. Ранее также было показано, что глюкокортикоидное воздействие в период внутриутробного развития агрессивных серых крыс вызывает изменение норадренергичес-

кой системы головного мозга и ослабление стрессорной реакции, регулируемой этой медиаторной системой [30]. Можно полагать, что модифицирующее влияние глюкокортикоидов на дефинитивную функцию ГНС животных обусловлено изменением функциональной активности генов, регулирующих развитие как периферических, так и центральных звеньев этой системы, и по направлению совпадает с действием отбора на domesticационное поведение.

Введение дексаметазона на 12–14-й дни беременности агрессивным самкам вызывало снижение уровня кортикостерона в плазме крови 18–20-дневных эмбрионов (рис. 4, а). Известно, что даже кратковременная гиперсекреция глюкокортикоидов или экзогенное введение кортикостерона беременным самкам подавляет как рост надпочечников, так и их секреторную активность у плодов на поздних стадиях развития [31, 32]. При отборе животных на domesticационное поведение также наблюдается более низкая продукция глюкокортикоидов у

плодов как серебристо-черных лисиц [33], так и ручных крыс – гомозигот по гену *hooded* [9]. Кроме того, у domesticированных серебристо-черных лисиц и крыс во время беременности уровень глюкокортикоидов в крови значительно снижен по сравнению с недомesticированными животными (рис. 1), т.е. развитие эмбрионов у них происходит на фоне более низкого уровня гормонов, что может вносить определенный вклад в формирование разных систем у потомков. Одновременно с однонаправленным характером изменений гормональных характеристик у domesticируемых животных наблюдается высокая частота возникновения белой пятнистости, которая обусловлена задержкой миграции и развития меланобластов [8, 9, 11].

В нашей работе стресс и введение дексаметазона на 12–14-й дни беременности полностью пигментированным серым крысам приводило к рождению с более высокой частотой, чем в контроле, потомков, которые имели на вентральной стороне депигментированные участки. Наиболее вероятной причиной возникновения депигментации у потомков, очевидно, является задержка миграции, пролиферации и дифференцировки меланобластов. Известно, что в норме у серых крыс меланобласты концентрируются в местах образования волосяных фолликулов на вентральной стороне в конце пренатального развития [10].

Возможно, что одной из причин задержки развития меланобластов и вследствие этого рождения большего количества потомков с белой пятнистостью является сниженный уровень кортикостерона у плодов на поздних стадиях развития. В недавней работе на трансгенных мышях было продемонстрировано, что глюкокортикоидные гормоны координируют регуляцию более 170 генов, специфичных для кожи и волос мышей, усиливая или подавляя экспрессию разных генов [34]. При этом они репрессируют гены, связанные с ростом и пролиферацией клеток. Вероятно и в нашем эксперименте глюкокортикоидные гормоны оказывали влияние на активность генов, участвующих в миграции, развитии и дифференцировке меланобластов в эмбриональный период.

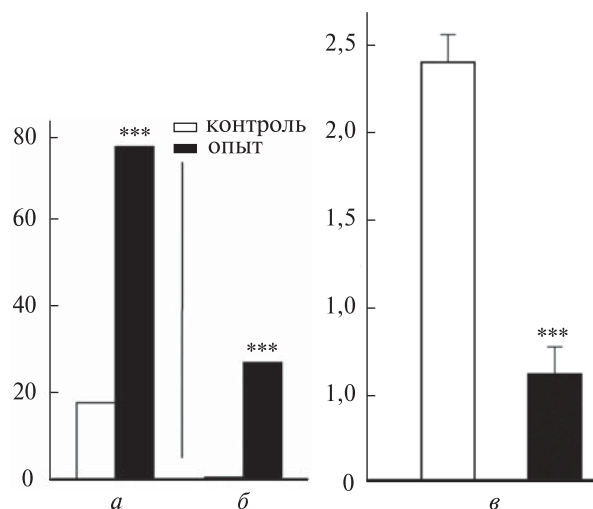


Рис. 6. Фенотипические эффекты на окраску меха у взрослых потомков, матери которых получали дексаметазон с питьевой водой во время беременности: а – процент животных с белой пятнистостью на вентральной поверхности тела; б – процент животных с осветленной вентральной поверхностью тела; в – количество меланина в волосах, %, взятых с вентральной поверхности; *** $p < 0,001$ – различия достоверны между крысами контрольной и опытной групп

Наши результаты также показали, что у части потомков при введении дексаметазона наблюдается значительное осветление меха на вентральной области тела. Это может быть связано с системой регуляции синтеза меланина. Основным стимулятором меланогенеза у млекопитающих является меланостимулирующий гормон (МСГ), который, как и адrenoкортикотропный гормон, образуется из проопиомеланокортина (ПОМК) [7].

Ген ПОМК экспрессируется не только в гипофизе, но и в коже млекопитающих [35]. Известно, что глюкокортикоиды снижают экспрессию гена ПОМК в тканях взрослых животных. Возможно, в эмбриональном периоде развития введение дексаметазона также приводит к снижению продукции дериватов ПОМК как в гипофизе, так и в коже, что может вызвать снижение меланогенеза (эумеланогенеза) в последующие возрастные периоды. Следует отметить, что отбор на domesticационное поведение сопровождается уменьшением экспрессии гена ПОМК в гипофизе [36]. И, как показали наши данные, введение дексаметазона действительно вызывает осветление

окраски меха на вентральной стороне тела за счет уменьшения количества и распределения меланина в волосах.

В литературе широко обсуждается роль стресса и гормонов в эволюционных изменениях организмов [37–39]. Известно, что стресс и стероидные гормоны в эмбриональный период развития способны изменять генетически детерминированные фенотипы. Эти изменения в отдельных случаях могут не только сохраняться в течение жизни индивидуума, но и передаваться следующим поколениям [40–42]. Предполагается, что одним из механизмов эпигенетических изменений является процесс метилирования ДНК и возможность сохранения паттерна метилирования отдельных генов в процессе гаметогенеза. Глюкокортикоидные гормоны, с одной стороны, могут принимать участие в регуляции метилирования генома, а с другой — метилирование ДНК эффективно регулирует реализацию гормональных сигналов [43].

Таким образом, на основании полученных данных можно полагать, что вектор отбора на доместикационное поведение совпадает с вектором действия глюкокортикоидных гормонов на развитие меланобластов в эмбриогенезе, и изменение функционального состояния ГНС может являться одной из причин возникновения депигментаций у животных в процессе доместикации. Возможно, что на первых этапах доместикации действие антропогенного стресса и изменение функциональной активности ГНС происходило на протяжении всего онтогенеза. Особенно эти изменения важны в самый ранний период развития, т.е. в период максимальной пластичности организма, не только в формировании физиологических свойств, но и морфологических признаков организма.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 08–04–01412) и Программ президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология», «Биологическое разнообразие». Авторы выражают глубокую благодарность за помощь в определении содержания меланина в волосах крыс сотрудникам Казахского института общей генетики и цитологии Э.Б. Всеволодову и И.Ф. Латыпову.

*I.N. Oskina, L.A. Prasolova,
I.Z. Plyusnina, L.N. Trut*

THE ROLE OF GLUCOCORTICOIDS IN THE APPEARANCE OF COAT DEPIGMENTATION IN ANIMALS SELECTED FOR BEHAVIOR

The involvement of glucocorticoid hormones in the appearance of white spottings during embryogenesis in domesticated gray rats was studied. It was shown that prenatal stress and exposure to dexamethasone on the 12–14 days of pregnancy of fully pigmented gray rats elicited the slowing of melanoblast migration and its development in embryos. It was associated with a 4-fold increase of the offspring percentage with the depigmentation on the ventral side of body in adults. It was also demonstrated that response of HPA axis to emotional stress was lower in adult offsprings from prenatal-stressed and dexamethason-treated mothers than in adult offspring from control mothers. The role of glucocorticoids in the appearance of coat depigmentation under animal domestication is discussed.

*I.Н. Оскина, Л.А. Прасолова,
И.З. Плюснина, Л.Н. Трут*

РОЛЬ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ У ВИНІКНЕННІ ДЕПІГМЕНТАЦІЇ ВОЛОСЯНОГО ПОКРИВУ У ТВАРИН ПРИ ВІДБОРІ ЗА ПОВЕДІНКОЮ

Досліджено участь глюकोкортикоїдних гормонів у ембріональний період розвитку у виникненні білої плямистості в доместикованих тварин. Показано, що стресорна дія та введення дексаметазона на 12–14-й дні вагітності повністю пігментованим сірим щурам викликає затримку міграції та розвитку меланобластів у ембріонів. Це призводить до підвищення майже в 4 рази кількості потомків з депігментацією на вентральному боці тіла. Продемонстровано також, що реакція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи на емоційний стрес у дорослих потомків таких матерів знижена порівняно з контрольними тваринами. Обговорюється роль глюकोкортикоїдів у виникненні депігментації волосяного покриву при відборі тварин на доместикаційну поведінку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Klungland H., Vage D. Molecular genetics of pigmentation in domestic animals // *Curr. Genom.* — 2000. — 1. — P. 223–242.
2. Беляев Д.К. Проблемы и перспективы исследований по генетике и селекции животных // *Генетика.* — 1987. — 23. — С. 937–946.
3. Trut L.N. The evolutionary concept of destabilizing selection: status quo // *J. Anim. Breed. Genet.* — 1998. — 115. — P. 415–431.

4. Трут Л.Н., Плюснина И.З., Оськина И.Н. Эксперимент по доместикации лисиц и дискуссионные вопросы эволюции собак // Генетика. – 2004. – 40, № 6. – С. 794–807.
5. Оськина И.Н., Плюснина И.З. Гипофизарно-надпочечниковая система при отборе животных на доместикационное поведение // Современные концепции эволюционной генетики. – Новосибирск, 2000. – С. 327–334.
6. Seckl J.R. Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms // Mol. Cell. Endocrinol. – 2001. – 185. – P. 61–71.
7. Barsh G.S. The genetics of pigmentation: from fancy to complex traits // Trends Genet. – 1996. – 12. – P. 299–305.
8. Трут Л.Н., Плюснина И.З., Прасолова Л.А., Ким А.А. Hooded аллель и отбор диких серых крыс (*Rattus norvegicus*) по поведению // Генетика. – 1997. – 33. – С. 679–685.
9. Трут Л.Н., Оськина И.Н., Прасолова Л.А., Плюснина И.З. Активность гипофизарно-надпочечниковой системы и развитие меланобластов у эмбрионов серых крыс (*Rattus norvegicus*) // Докл. РАН. – 1998. – 360. – С. 428–432.
10. Wendt-Wagener I. Untersuchungen über die Ausbreitung der Melanoblasten bei einfarbig schwarzen Ratten und bei Haubenratten // Zeits. Vererbungsl. – 1961. – 92. – P. 63–68.
11. Прасолова Л.А., Трут Л.Н. Эффект гена «Star» на скорость миграции меланобластов у эмбрионов серебристо-черных лисиц (*Vulpes vulpes*) // Докл. РАН. – 1993. – 329. – С. 787–789.
12. Klepac R., Milkovic K., Milkovic S. Development of steroidogenesis in the fetal rat adrenal gland: an in vitro study // J. Steroid. Biochem. – 1977. – 8. – P. 841–845.
13. Yamamoto M., Arishima K., Eguchi Y. The sensitivity of the fetal rat adrenal gland to adrenocorticotrophic hormone in vivo and in vitro // Biol. Neonate. – 1986. – 50. – P. 48–54.
14. Lugo D.I., Pintar J.E. Ontogeny of basal and regulated secretion from POMC cells of the developing anterior lobe of the rat pituitary gland // Dev. Biol. – 1996. – 173. – P. 95–109.
15. Barbazanges A., Piazza P.V., Le Moal M., Maccari S. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress // J. Neurosci. – 1996. – 15. – P. 3943–3949.
16. Poltyrev T., Weinstock M. Gender difference in the prevention of hyperanxiety in adult prenatally stressed rats by chronic treatment with amitriptyline // Psychopharmacology. – 2004. – 171. – P. 270–276.
17. Sapolsky R.M., Romedo L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // Endocr. Rev. – 2000. – 21. – P. 55–89.
18. O'Regan D., Kenyon C.J., Seckl J.R., Holmes M.C. Glucocorticoid exposure in late gestation in the rat permanently programs gender-specific differences in adult cardiovascular and metabolic physiology // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2004. – 287. – P. E863–E870.
19. Woods L.L., Weeks D.A. Prenatal programming of adult blood pressure: role of maternal corticosteroids // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2005. – 289. – P. R955–R962.
20. Zimmermann A.A., Becker S.W. Precursors of epidermal melanocytes in Negro fetus // Pigment cell biology / Ed. M. Jordon. – New York: Acad. press, 1959. – P. 159–170.
21. Тинников А.А., Бажан Н.М. Определение глюкокортикоидов в плазме крови и инкубатах надпочечников методом конкурентного связывания гормонов белками без предварительной экстракции // Лаб. дело. – 1984. – 12. – С. 709–713.
22. Vsevolodov E., Ito Sh., Wakamatsuk K., Kuchina I., Latipov I. Comparative analysis of hair melanins by chemical and electron spin resonance methods // Pigment Cell Res. – 1991. – 3. – P. 30–34.
23. Sloboda D.M., Moss T.J., Gurrin L.C., Newnham J.P., Challis J.R. The effect of prenatal betamethasone administration on postnatal ovine hypothalamic-pituitary-adrenal function // J. Endocrinol. – 2002. – 172. – P. 71–81.
24. Dean F., Yu C., Lingas R.I., Matthews S.G. Prenatal glucocorticoid modifies hypothalamo-pituitary-adrenal regulation in prepubertal guinea pigs // Neuroendocrinology. – 2001. – 73. – P. 194–202.
25. Matthews S.G. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis // Trends Endocrinol. Metab. – 2002. – 13. – P. 373–380.
26. Uno H., Eisele S., Sakai A., Shelton S., Baker E., DeJesus O., Holden J. Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain // Horm. Behav. – 1994. – 28. – P. 336–348.
27. Kapoor A., Dunn E., Kostaki A., Andrews M.H., Matthews S.G. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids // J. Physiol. – 2006. – 572. – P. 31–44.
28. Darnaudéry M., Maccari S. Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress // Bain Res. Rev. – 2008. – 57. – P. 571–585.
29. Оськина И.Н., Гербек Ю.Э., Шихевич С.Г., Плюснина И.З., Гулевич Р.Г. Изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем при отборе животных на доместикационное поведение // Вестн. ВОГиС. – 2008. – 12, № 1/2. – С. 39–49.
30. Дыгало Н.Н., Шишкина Г.Т., Миронов О.С., Бородин П.М., Науменко Е.В. Генетические аспекты гормональной модификации стрессорной реак-

- тивности. Сообщ. 2. Модификация в раннем онтогенезе стрессорной реактивности взрослых крыс, селективируемых по поведению на человека // Генетика. — 1986. — **22**, № 3. — С. 500–506.
31. *Klepac R., Milkovic K.* Fetal rat adrenal growth and steroidogenesis in vitro after maternal dexamethasone treatment // *Biol. Neonate.* — 1979. — **36**. — P. 154–159.
 32. *Fameli M., Kitraki E., Stylianoulou F.* Effects of hyperactivity of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during pregnancy on the development of the HPA axis and brain monoamines of the offspring // *J. Dev. Neurosci.* — 1994. — **12**. — P. 651–659.
 33. *Osadchuk L.N.* Cortisol biosynthesis during embryonic development in silver foxes under selection for domestic behaviour // *Scientifur.* — 1996. — **20**. — P. 336–344.
 34. *Donet E., Bayo P., Calvo E., Labrie F., Pérez P.* Identification of novel glucocorticoid receptor-regulated genes involved in epidermal homeostasis and hair follicle differentiation // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2008. — **108**. — P. 8–16.
 35. *Slominski A., Wortsman J.* Neuroendocrinology of the skin // *Endocr. Rev.* — 2000. — **21**. — P. 457–487.
 36. *Gulevich R.G., Oskina I.N., Shikhevich S.G., Fedorova E.V., Trut L.N.* Effect of selection for behavior on pituitary-adrenal axis and proopiomelanocortin gene expression on silver foxes (*Vulpes vulpes*) // *Physiol. Behav.* — 2004. — **82**. — P. 513–518.
 37. *Guerrero-Bosagna C., Sabat P., Valladares L.* Environmental signalling and evolutionary change: can exposure of pregnant mammals to environmental estrogens lead to epigenetically induced evolutionary changes in embryos? // *Evol. Dev.* — 2005. — **7**. — P. 341–350.
 38. *Badyaev A.V.* Stress-induced variation in evolution: from behavioural plasticity to genetic assimilation // *Proc. Roy. Soc. B.* — 2005. — **272**. — P. 877–886.
 39. *Маркель А.Л.* Стресс и эволюция // *Вестн. ВОГиС.* — 2008. — **12**, № 1/2. — С. 206–215.
 40. *Drake A. J., Walker B.R., Seckl J.R.* Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2005. — **288**. — P. R34–R38.
 41. *Chang H.-Sh., Anway M.D., Rekow S.S., Skinner M.K.* Transgenerational epigenetic imprinting of the male germline by endocrine disruptor exposure during gonadal sex determination // *Endocrinology.* — 2006. — **147**. — P. 5524–5541.
 42. *Skinner M.K.* What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2 // *Reprod Toxicol.* — 2008. — **25**. — P. 2–6.
 43. *Ванюшин Б.Ф.* Метилирование ДНК и эпигенетика // *Генетика.* — 2006. — **42**. — С. 1186–1199.

Поступила 29.05.09