

Модулирующее действие мутаций генов, затрагивающих окраску волосяного покрова, на генерацию и нейтрализацию активных форм кислорода. Американская норка (*Neovison vison*) как модель

С.Н. Сергина, В.А. Илюха, И.В. Баишникова, Т.Н. Ильина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук, Петрозаводск, Россия

Изучено плейотропное влияние генов, затрагивающих окраску меха, на показатели генерации активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защиты в тканях органов американских норок четырех генотипов: *standard* (+/+), *royal pastel* (b/b), *silver blue* (p/p) и *sapphire* (a/a p/p). Показано, что директивная комбинация *sapphire* (a/a p/p) вызывает не только самые высокие показатели активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, но и на порядок величин повышает содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивных продуктов – ТБК-РП), по которому можно судить об уровне перекисного окисления липидов (ПОЛ). В сердечной мышце с преобладающим аэробным типом энергопродукции модулирующее действие мутаций проявляется как на уровне генерации АФК, так и на уровне низкомолекулярных антиоксидантов. Если мутация *royal pastel* (b/b) дает самый высокий уровень генерации АФК, то комбинация *sapphire* (a/a p/p) – самый низкий (по сравнению с норками *standard*). Мутации способны модулировать в легочной ткани напряженность генерации и нейтрализации АФК: *royal pastel* (b/b) в сравнении с нормой (+/+) , с одной стороны, снижает общий уровень генерации АФК, а с другой – повышает уровень генерации супероксидного аниона-радикала. Кластерный анализ, объединенный в общую дендрограмму, показал, что наиболее удаленные от норок *standard* (+/+) норки *royal pastel* (b/b) и *sapphire* (a/a p/p) характеризуются и наибольшим проявлением модулирующих эффектов. Можно допустить, что это обстоятельство вносит определенный вклад в генетическую пластичность американской норки в ходе успешного освоения различных экологических ниш первоначально на территории исторического ареала обитания в Северной Америке, а позже, в ходе интродукции, – на территории Северной Евразии и Южной Америки.

Ключевые слова: американская норка; *Neovison vison*; мутации окраски; активные формы кислорода; антиоксидантная система.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ?

Сергина С.Н., Илюха В.А., Баишникова И.В., Ильина Т.Н. Модулирующее действие мутаций генов, затрагивающих окраску волосяного покрова, на генерацию и нейтрализацию активных форм кислорода. Американская норка (*Neovison vison*) как модель. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(3):296-302. DOI 10.18699/VJ15.038

HOW TO CITE THIS ARTICLE?

Sergina S.N., Ilyukha V.A., Baishnikova I.V., Ilyina T.N. The modulating effect of coat color mutations on the generation and neutralization of reactive oxygen species in the American mink (*Neovison vison*) as a model. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii – Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2015;19(3):296-302. DOI 10.18699/VJ15.038

DOI 10.18699/VJ15.038

УДК 591.121.3:636.934.57

Поступила в редакцию 04.01.2015 г.

Принята к публикации 18.05.2015 г.

© АВТОРЫ, 2015

e-mail: cvetnick@yandex.ru

The modulating effect of coat color mutations on the generation and neutralization of reactive oxygen species in the American mink (*Neovison vison*) as a model

S.N. Sergina, V.A. Ilyukha, I.V. Baishnikova, T.N. Ilyina

Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

The influence of gene mutations encoding coat color on parameters of reactive oxygen species (ROS) generation and neutralization in six organs of the mink (*Neovison vison*) was evaluated. The study was conducted with *standard dark brown* (+/+), monorecessive *royal pastel* (b/b) and *silver-blue* (p/p), and direcessive *sapphire* (a/a p/p) mutant minks. It was found that the functioning of both ROS generation and neutralization systems was genotype-specific. The direcessive *sapphire* (a/a p/p) combination induced high levels of antioxidant enzymes' activities as well as of thiobarbituric acid-reactive products (TBA-RPs), characterizing lipid peroxidation level. In heart tissue, coat color mutations exerted modulating effects on both ROS generation and the level of low-molecular-weight antioxidants. The *royal pastel* (b/b) genotype showed the highest level of ROS generation, and the *sapphire* (a/a p/p), the lowest (statistically significant difference from standard). Coat color mutations modulate the intensity of ROS generation and neutralization in lung tissue. On the one hand, *royal pastel* (b/b) in comparison with *standard dark brown* (+/+) decreases the total level of ROS generation, and on the other hand, it increases the level of generation of superoxide anion-radicals. Cluster analysis, presented in a combined dendrogram, showed that *royal pastel* (b/b) and *sapphire* (a/a p/p) minks, the farthest from *standard* (+/+), had the greatest modulating effects. It is reasonable to suggest that such effects contributed to the genetic plasticity of American mink in the course of colonization of North America and then during mink introduction in Northern Eurasia and South America.

Key words: American mink; *Neovison vison*; coat color mutations; reactive oxygen species; antioxidant system.

Американская норка служит замечательной моделью генетико-популяционной конструкции, оказавшись способной за некоторое историческое время колонизовать обширное пространство Северной Америки, заполнив разнообразные экологические ниши: от субарктической Аляски до субтропической Флориды. Специалисты по систематике и экологии животных на основе фенотипических различий (размер тела, вариации в структуре и окраске мехового покрова) выделили в пределах ареала обитания вида *Mustela vison* 14 географических рас (Ness et al., 1988). Со времени становления в Северной Америке отрасли клеточного норководства часть этого популяционно-генетического материала попала на специализированные зверофермы. В ходе обмена между фермами племенными животными через некоторое время сформировался тип окраски американской норки клеточного разведения, получивший название *standard* (+/+), в котором уже невозможно было найти признаки какой-либо исходной географической расы.

Концентрация на небольшой площади значительного поголовья животных привела к ограничению свободы скрещивания, усилению генетико-автоматических процессов и инбридинга, что в свою очередь повысило частоту случаев гомозиготизации аллелей, затрагивающих окраску меха, прежде скрытых под покровом стандартного фенотипа. Создатель генетической азбуки норководства Ричард Шекельфорд (Wisconsin State University, Madison, USA) в 1941 г. сообщал, что в 1929 г. в условиях клеточного разведения было зафиксировано рождение первого мутанта платиновой окраски (*p/p*) (Shackelford, 1941). К настоящему времени на всех зверофермах мира у норок зарегистрировано 35 мутаций, затрагивающих окраску, на основе которых селекционерами для нужд пушно-мехового рынка синтезировано свыше 150 комбинативных окрасочных форм, вследствие чего фермерская норка вместе с зоологическим названием *Mustela vison* Schreber, 1777 получила синонимическое название *Neovison vison* (Трапезов, 2008).

В ходе клеточного разведения американских норок было выяснено, что мутации, затрагивающие окраску меха, обладают сильным плейотропным действием: 1) своим дезорганизующим эффектом они часто угнетают репродуктивную функцию норок вплоть до генетически детерминированной пренатальной и постнатальной смертности потомства (Ness, 1965; Беляев, Евсиков, 1967; Беляев, Железова, 1968, 1976; Беляев и др., 1968; Mink production, 1985; Евсиков, 1987; Харламова, Трапезов, 1999); 2) модулируют пространственную упаковку пигментных гранул в волосе (Зверева, Беляев, 1976; Зверева и др., 1976; Прасолова и др., 1994; Прасолова, Трапезов, 2007); 3) воздействуют в разных отделах мозга через изменение активности моноаминоксидазы на метаболизм биогенных аминов (серотонина и дофамина) и связанную с ними степень проявления доместикационного поведения (Попова и др., 1994, 1996; Войтенко, Трапезов, 2001; Трапезов и др., 2007, 2009; Трапезов, 2008); 4) снижают как общую жизнеспособность, так и резистентность к возбудителям вирусных и бактериальных заболеваний (Hadlow et al., 1983; Alexandersen et al., 1994; Колдаева и др., 2003); 5) влияют на эндокринную функцию надпочечников

(Трапезов, Маркель, 1989) и гонад (Гулевич и др., 1984); 6) воздействуют на активность пищеварительных ферментов (Свечкина, Тютюнник, 2007); 7) модифицируют субклеточную структуру лейкоцитов (Узенбаева и др., 2007); 8) затрагивают сезонные изменения состояния антиоксидантной системы и изоферментный спектр лактатдегидрогеназы в органах и тканях (Ильина и др., 2007; Унжаков и др., 2007).

Отдельного внимания заслуживает эффект, обнаруженный К.В. Макридиной (1967): почему норки, несущие рецессивную мутацию *hedlund white* (*h/h*), и норки дирецессивной мутантной формы *sapphire* (*a/a p/p*) в сравнении с нормальными норками темно-коричневой окраски *standard* (+/+) нуждаются в более высоком уровне потребления кислорода. Здесь нужно иметь в виду, что в качестве платы за удовольствие дышать в клетках всех живых организмов (в том числе и американской норки) за счет утечки электронов из энергетических станций, митохондрий, и внутриклеточных включений, микросом, постоянно образуются свободные радикалы кислорода. Они повинны в развитии целого списка заболеваний и осложнений, поскольку способны повреждать ДНК, белки, липиды, наносить ущерб клеточным биополимерам и структурам клетки. Для защиты от реактивных производных кислорода в клетках существуют антиоксидантные ферменты, в том числе супероксиддисмутаза (СОД), которая катализирует превращение O_2^- в значительно менее реактивную перекись водорода (H_2O_2), которую затем специальные ферменты, каталаза и глутатионпероксидаза, расщепляют до абсолютно безвредных продуктов – кислорода и воды.

В связи с «Эффектом Макридиной» возникает вопрос: каков эволюционно-генетический смысл модулирования мутациями, затрагивающими окраску, механизмов генерации и нейтрализации активных форм кислорода? Для получения ответа нужно иметь в виду, что экологическая ниша американской норки всегда привязана к водоемам, при этом животное постоянно пребывает в условиях многократно повторяющихся ныряний с задержкой дыхания и чередующейся при этом гипоксией–реоксигенацией. Такой образ жизни в процессе эволюции отселекционировал у американских норок две разнонаправленные биохимические системы, регулирующие вовлечение кислорода в метаболические реакции. Первая представляет собой систему генерации активных форм кислорода (АФК), вторая представлена антиоксидантной системой (АОС), их нейтрализующей (Владимиров, Арчаков, 1972; Галанцев, 1977; Wilhelm Filho et al., 2002; Меньщикова и др., 2006).

В данной статье представлены отдельные фрагменты проекта по поиску генетического механизма, регулирующего баланс между этими двумя системами, с целью выяснения происхождения эволюционной адаптации американской норки к разнообразным экологическим нишам.

Материалы и методы

В исследование были взяты норки клеточного разведения: стандартные темно-коричневые, *standard dark brown* (+/+) (11 ♂♂ + 11 ♀♀); монорецессивные пастель, *royal pastel* (*b/b*) (6 ♂♂ + 5 ♀♀); монорецессивные серебристо-го-



Рис. 1. Генотипы норок, использованные в эксперименте.

a – *standard* (+/+), цвет мехового покрова обусловлен взаимодействием аллелей дикого типа. Остевые волосы у носителей таких аллелей темно-коричневые, однородно окрашенные по длине. Цвет пуховых волос коричнево-серый, варьирует по интенсивности пигментации. Нос и когти темно-коричневые, глаза темные, почти черные; *б* – *royal pastel* (*b/b*), окраска от светло- до глубоко коричневой с шоколадным оттенком, цвет глаз темно-коричневый; *в* – *silver blue* (*p/p*), пепельно-серая окраска с голубым оттенком, пуховой волос серый, глаза черные; *з* – *sapphire* (*a/a p/p*), окраска образована комбинацией двух мутантных генов: *aleutian* (*a/a*) и *silver-blue* (*p/p*). Аддитивное действие двух аллелей придает их носителям пигментацию волосяного покрова небесно-голубой (сапфировой) окраски, совмещающей особенности, свойственные одинарным гомозиготам (*a/a*) и (*p/p*).

лубые, *silver blue* (*p/p*) (2 ♂♂ + 3 ♀♀) и рецессивные сапфировые, *sapphire* (*a/a p/p*) (2 ♂♂ + 3 ♀♀) (рис. 1).

Животные содержались на опытной базе Института биологии Карельского научного центра РАН – специализированной звероферме ООО «Пряжинское» (Республика Карелия). Работа проведена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями от 1975, 1983, 1989, 2000 гг. Исследование выполнено с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования Института биологии КНЦ РАН.

Показатели функционирования системы генерации АФК и АОС исследовались в образцах тканей печени, сердца и легких, характеризующихся разными способами извлечения энергии. Для определения общего уровня генерации АФК использовали хемилюминесцентный анализ с применением люминола и люцигенина как люминофоров и ионов железа (II) в качестве активатора свечения (Klinger et al., 1996). Присутствие люминола необходимо для оценки общего уровня генерации АФК, люцигенина – для оценки образования супероксидного

аниона радикала. Активность ферментов рассчитывали на 1 г сырой ткани (Bears, Sizes, 1952). При этом активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) измеряли спектрофотометрически по модифицированной адренохромной методике (Misra, Fridovich, 1972). За 1 усл. ед. активности СОД принимали количество фермента, способное затормозить реакцию автоокисления адреналина на 50 %. Активность каталазы выражали в количестве мкмоль H_2O_2 , разложенной за 1 мин. Содержание восстановленного глутатиона (GSH) определяли спектрофотометрически по методу Элмана в присутствии 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислоты) (Sedlak, Lindsay, 1968). Содержание ретинола и α -токоферола в печени норок *standard* и *royal pastel* определяли методом ВЭЖХ (Скурихин, Двинская, 1989), стандартами при этом служили ретинол и α -токоферол фирмы «Sigma» (США). Уровень соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивных продуктов – ТБК-РП), в число которых входит вторичный продукт перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малоновый диальдегид – измеряли спектрофотометрически (Kitabchi et al., 1968).

Влияние мутаций, затрагивающих окраску меха, на активность антиоксидантных ферментов и уровень ТБК-РП в тканях печени, сердца и легких

Органы	Генотипы норок	Активность СОД, усл. ед./ г ткани	Активность каталазы, мкмоль Н ₂ О ₂ ·мин/г ткани	Содержание ТБК-РП, мкмоль/г ткани
Печень	<i>standard</i> (+/+)	244,1 ± 34,3	560,1 ± 26,5	12,2 ± 3,4
	<i>royal pastel</i> (b/b)	161,6 ± 23,3	580,3 ± 42,3	4,1 ± 1,2
	<i>silver blue</i> (p/p)	243,8 ± 36,2	648,4 ± 17,2	3,7 ± 1,6*
	<i>sapphire</i> (a/a p/p)	273,7 ± 16,6 [◇]	684,9 ± 11,4* [◇]	47,2 ± 18,1 [■]
Сердце	<i>standard</i> (+/+)	76,4 ± 5,3	14,3 ± 1,8	5,0 ± 0,8
	<i>royal pastel</i> (b/b)	82,2 ± 8,2	18,7 ± 3,2	7,4 ± 1,4
	<i>silver blue</i> (p/p)	84,8 ± 3,9	11,6 ± 1,8	3,3 ± 0,3
	<i>sapphire</i> (a/a p/p)	83,5 ± 6,2	14,4 ± 2,3	2,8 ± 1,3
Легкие	<i>standard</i> (+/+)	75,5 ± 2,8	13,0 ± 1,5	11,4 ± 3,7
	<i>royal pastel</i> (b/b)	69,2 ± 5,6	12,8 ± 1,3	10,7 ± 2,5
	<i>silver blue</i> (p/p)	74,0 ± 13,6	24,6 ± 3,7* [◇]	4,1 ± 0,8
	<i>sapphire</i> (a/a p/p)	85,1 ± 6,5	20,2 ± 3,3	11,0 ± 4,7

Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с норками: * – *standard*; [◇] – монорецессивными *royal pastel*; [■] – монорецессивными *silver blue*.

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами вариационной статистики, при сравнении групп использовали непараметрический критерий (U) Вилкоксона – Манна – Уитни. Для оценки по изученным показателям генетической дистанции между норками различных окрасочных генотипов использовали кластерный анализ (метод ближайшего соседа).

Результаты и обсуждение

Модулирующее действие мутаций на генерацию и нейтрализацию активных форм кислорода в печеночной ткани

Как видно из таблицы, мутации генов, затрагивающих окраску, способны своим модулирующим действием создавать в ткани печени сильнейший размах в активности антиоксидантных ферментов. Так, директессивная комбинация *sapphire* (a/a p/p) не только отвечает за самый высокий показатель в активности СОД и каталазы, но и в разы повышает содержание ТБК-РП (по которому, в свою очередь, можно судить об уровне ПОЛ).

Монорецессивные мутации *royal pastel* (b/b) и *silver blue* (p/p) проявляют себя по-разному. В одном случае та и другая резко снижают содержание ТБК-РП в печени. Но если по активности СОД мутация (b/b) выступает как ингибитор, а мутация (p/p) сравнивается с нормой (+/+), то в отношении регуляции активности каталазы ранги меняются: активность фермента у *royal pastel* (b/b) приближается к норме (+/+), а *silver blue* (p/p) – к таковой у *sapphire* (a/a p/p).

При этом нужно иметь в виду, что СОД осуществляет защиту от свободных радикалов, катализируя дисмутацию супероксидного аниона-радикала в Н₂О₂, а каталаза – антиперекисную, нейтрализуя Н₂О₂, образующуюся как в предыдущей реакции, так и в реакциях, катализируемых

различными оксидазами (Beckman, Ames, 1998). Известно, что за генерацию супероксидного аниона-радикала в клетке ответственны различные оксидазы и оксигеназы (ферменты митохондриальной и микросомальной электронтранспортных цепей, дыхательные пигменты, склонные к аутоокислению, такие макромолекулы, как аскорбиновая кислота и биогенные амины).

Поскольку между компонентами АОС существуют взаимокompенсаторные отношения, то снижение концентрации или активности одних антиоксидантов приводит к соответствующему изменению других, благодаря чему сохраняется оптимальный уровень соотношения жизненно важных для поддержания гомеостаза радикальных процессов (Меньщикова и др., 2006).

Попутно мутация (b/b) в сравнении с нормой (+/+) резко снижает способность печени к депонированию жирорастворимых витаминов: если у норок *standard* она составляет 1,7 ± 0,2 ретинола и 15,6 ± 2,9 α-токоферола мкг/г ткани, то у норок *royal pastel*, соответственно, 0,4 ± 0,2 и 2,2 ± 0,2.

Модулирующее действие мутаций на генерацию и нейтрализацию активных форм кислорода в ткани сердечной мышцы

В сердечной мышце с преобладающим аэробным типом энергопродукции модулирующее действие мутаций генов окраски проявляется на уровне генерации как АФК (рис. 2), так и низкомолекулярных антиоксидантов (рис. 3). Если мутация *royal pastel* (b/b) дает самый высокий уровень генерации АФК (рис. 2, a), то директессивная комбинация *sapphire* (a/a p/p), напротив, дает самый низкий (достоверно ниже, чем у норок *standard* (+/+)). Норки *silver blue* (p/p) и *standard* (+/+) занимают по этому показателю промежуточное положение (рис. 2, a). По уровню генерации высокорекреационного соединения кислорода,

супероксидного аниона-радикала, в сердечной мышце дирецессивная комбинация *sapphire* (*a/a p/p*) дает снижение в сравнении с монорецессивными *royal pastel* (*b/b*) и *silver blue* (*p/p*) (рис. 2, б).

Присутствие оптимального содержания GSH обеспечивает защиту кардиомиоцитов от характерного для них высокого уровня окислительного фосфорилирования (Halliwell, 1994). Но как объяснить тогда, почему показатель GSH в ткани сердечной мышцы норки *royal pastel* самый низкий (рис. 3)? Можно предположить, что в антиоксидантной защите ткани сердечной мышцы у норки *royal pastel* большую роль играют иные низкомолекулярные и ферментативные антиокислители. Преимущество низкомолекулярных антиоксидантов перед ферментативными обусловлено их способностью накапливаться в клетках и биологических жидкостях, а также их высокой миграционной способностью, за счет чего именно низкомолекулярные антиоксиданты играют ведущую роль в поддержании необходимой концентрации АФК. В условиях серьезного смещения баланса «прооксидант – антиоксидант» конститутивный пул антиоксидантных ферментов быстро инактивируется, и требуются значительное время и энергозатраты для их синтеза (Меньшикова и др., 2006).

Вместе с тем в других работах по таким показателям, как минутный объем сердца, кровяное давление, объем крови в работе сердечно-сосудистой системы, между норками *royal pastel* и *standard* различий не обнаружено (Ringer et al., 1974). Можно предположить, что этот внутривидовой полиморфизм, замаркированный генами окраски, реализуется на биохимическом или клеточном уровнях и не доходит до уровня отдельных органов.

Модулирующее действие мутаций на генерацию и нейтрализацию активных форм кислорода в легочной ткани

Как постулирует классическая сравнительная физиология животных, легочная ткань, подвергаясь в ходе длительной эволюции постоянным атакам свободных радикалов кислорода, сформировала промежуточный

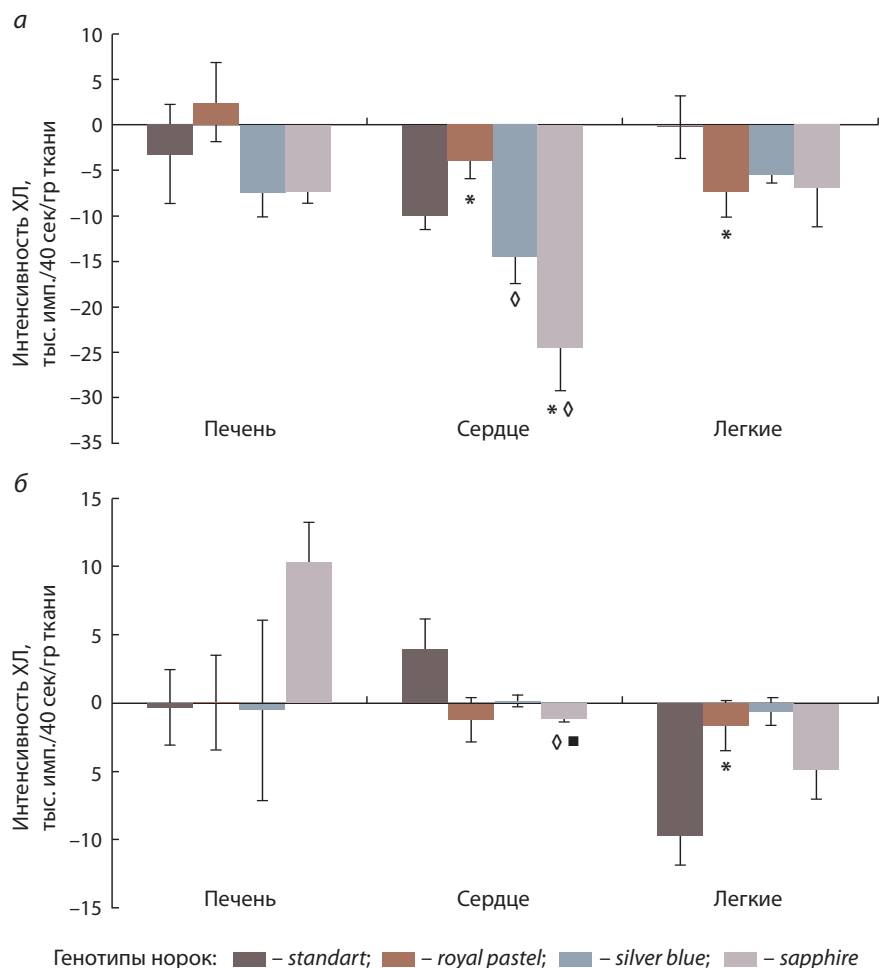


Рис. 2. Интенсивность люминол- (а) и люцигенин-зависимой (б) хемолуминесценции в тканях органов норок разных генотипов.

Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с норками: * – *standard*; \diamond – монорецессивными *royal pastel*; ■ – монорецессивными *silver blue*. Нулевой уровень отражает уровень люминесценции в холостой пробе, отрицательные или положительные значения показателей свидетельствуют о более низком или более высоком, соответственно, уровне люминесценции в гомогенатах по сравнению с холостой пробой.

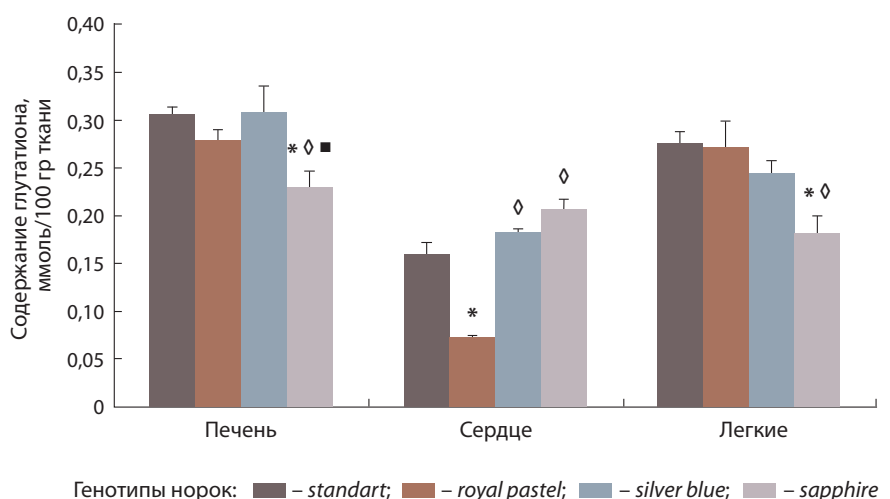


Рис. 3. Содержание глутатиона в печени, сердце и легких у норок разных генотипов.

Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с норками: * – *standard*; \diamond – монорецессивными *royal pastel*; ■ – монорецессивными *silver blue*.

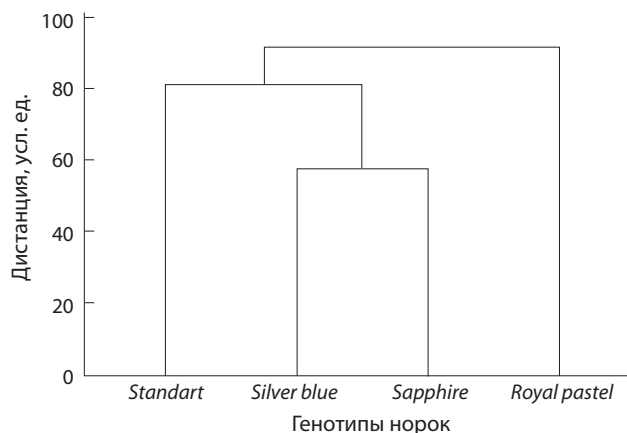


Рис. 4. Дендрограмма, иллюстрирующая дистанции между генотипами норки по изученным показателям (метод ближайшего соседа).

тип энергопродукции с совершенной антиоксидантной защитой (Сравнительная физиология ... , 1977). Экспериментальные данные, полученные нами на американских норках, дополняют эту парадигму: мутации генов, затрагивающих окраску, способны модулировать в легочной ткани напряженность генерации и нейтрализации АФК. Рис. 2 иллюстрирует то, что *royal pastel* (*b/b*) в сравнении с нормой (*+/+*), с одной стороны, снижает общий уровень генерации АФК, с другой стороны, повышает уровень генерации супероксидного аниона-радикала.

Увеличение активности каталазы в легочной ткани достигается за счет мутации (*p/p*) и ее комбинации с аллелем (*a/a*), в результате чего размах изменчивости по этому показателю получается внушительный – практически двукратное превышение активности фермента по сравнению с нормой (*+/+*) и с норками *royal pastel* (*b/b*) (таблица). В итоге можно допустить, что это приводит к большей генерации H_2O_2 в легких норки генотипа *silver blue* (*p/p*). В то же время содержание в легочной ткани норки *sapphire* (*a/a p/p*) восстановленного глутатиона (GSH) оказалось самым низким (рис. 3).

Полученные данные были объединены в общую дендрограмму с применением кластерного анализа (метод ближайшего соседа) (рис. 4). Длина ветвей кластерного дерева выражается в условных единицах и отражает различие по всем изученным показателям систем генерации и нейтрализации АФК среди исследованных генотипов норки. Из дендрограммы видно, что наиболее удаленные от норки *standard* (*+/+*) норки *royal pastel* (*b/b*) и *sapphire* (*a/a p/p*) характеризуются и наибольшим проявлением модулирующих эффектов. Можно допустить, что это обстоятельство вносит определенный вклад в генетическую пластичность американской норки в ходе успешного освоения ею различных экологических ниш первоначально на территории исторического ареала обитания в Северной Америке, а позже, в ходе интродукции, – на территории Северной Евразии и Южной Америки.

Благодарности

Авторы считают своим долгом выразить самую искреннюю признательность и особую благодарность рецен-

зентам за ценные замечания и помощь при подготовке рукописи к изданию.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания (тема № 0221-2014-0001) и при поддержке гранта Президента РФ для Ведущей научной школы 1410.2014.4.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Беляев Д.К., Евсиков В.И. Генетика плодовитости животных. Сообщение I. Влияние мутаций окраски меха на плодовитость норки. Генетика. 1967;2:21-33.
- Беляев Д.К., Евсиков В.И., Шумный В.К. Генетико-селекционные аспекты моногибридного гетерозиса. Генетика. 1968;4(12):47-62.
- Беляев Д.К., Железова А.И. Генетика плодовитости животных. II. Некоторые физиологические особенности размножения мутантных норок. Генетика. 1968;4(1):45-58.
- Беляев Д.К., Железова А.И. Опыт экспериментальной регуляции эмбриональной жизнеспособности у норки. Генетика. 1976;12(6):55-59.
- Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биомембранах. М.: Наука, 1972.
- Войтенко Н.Н., Трапезов О.В. Влияние четырех мутаций (C_R , S , S^H , h) генов окраски норки на моноаминоксидазу мозга. Генетика. 2001;37(4):1-5.
- Галанцев В.П. Эволюция адаптаций ныряющих животных. Эколого- и морфофизиологические аспекты. Л.: Наука, 1977.
- Гулевич Р.Г., Осадчук Л.В., Ключков Д.В. Эндокринная функция гонад у самок двух генотипов норки *Mustela vison*. Журн. эвол. биохим. и физиологии. 1984;20(5):484-487.
- Евсиков В.И. Генетико-эволюционные аспекты проблемы гомеостаза плодовитости млекопитающих (на примере норки). Генетика. 1987;23(6):988-1002.
- Зверева Л.П., Беляев Д.К. Феногенетический анализ пигментации у мутантов американской норки (*Mustela vison* Schreber, 1777). I. Эффект мутации *стилблю*, *серебристо-голубой* и их комбинация на распределение пигмента в волосе. Генетика. 1976;12(2):97-103.
- Зверева Л.П., Беляев Д.К., Привалова Г.Н. Феногенетический анализ пигментации у мутантов американской норки (*Mustela vison* Schreber, 1777). Сообщение II. Эффект мутаций *алеутская* и взаимодействия генов *алеутской* и *серебристо-голубой* окраски в генотипе *санфириковых* норки. Влияние фактора «Стюарт» на пигментацию волоса. Генетика. 1976;12(2):104-109.
- Ильина Т.Н., Илюха В.А., Калинина С.Н., Горлякова Н.А., Беличева Л.А. Влияние генотипа на сезонные изменения антиоксидантной системы и изоферментного спектра лактатдегидрогеназы американских норки (*Mustela vison* Schreber, 1777). Информационный вестник ВОГиС. 2007;11(1):145-154.
- Колдаева Е.М., Милованов Л.В., Трапезов О.В. Породы пушных зверей и кроликов. М.: КолосС, 2003.
- Макридина К.В. Теплопродукция стандартных и цветных норки. Ученые записки Петрозаводского университета. 1967;XV(4):39-46.
- Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006.
- Попова Н.К., Войтенко Н.Н., Куликов А.В., Вышневицкая Г.В., Трапезов О.В., Харламова А.В. Влияние плейотропного действия однолокусной (*p/p*), двухлокусной (*a/a p/p*) мутаций генов окраски норки на метаболизм серотонина в мозге. Генетика. 1994;30(11):1513-1515.

- Попова Н.К., Никулина Э.М., Войтенко Н.Н., Куликов А.В., Августинович Д.Ф., Трапезов О.В. Влияние однолокусной мутации серебристо-голубой окраски норок (*p/p*) на дофаминовую систему мозга. *Генетика*. 1996;32(3):452-454.
- Прасолова Л.А., Тихомиров И.Б., Всеволодов Э.Б., Латыпов И.Ф., Трапезов О.В. Феногенетический анализ пигментации новой окрасочной мутации американской норки (*Mustela vison* Schr.) и комбинации ее с некоторыми известными. *Генетика*. 1994;30(2):255-260.
- Прасолова Л.А., Трапезов О.В. Влияние генов, контролирующих окраску меха, на морфологию пигментации волоса у американской норки (*Mustela vison* Schreber, 1777). *Генетика*. 2007;43(7):982-986.
- Свечкина Е.Б., Тютюнник Н.Н. Изменение в ходе промышленной доместики активности пищеварительных ферментов у различных генотипов американской норки (*Mustela vison* Schr., 1777). *Информационный вестник ВОГиС*. 2007;11(1):99-108.
- Скурихин В.Н., Двинская Л.М. Определение α -токоферола и ретинола в плазме крови сельскохозяйственных животных методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Сельскохозяйственная биология*. 1989;4:127-129.
- Сравнительная физиология животных. Под ред. Л. Проссера. М.: Мир, 1977.
- Трапезов О.В. Регуляторные эффекты генов поведения и управление окрасочным формообразованием у американских норок (*Mustela vison* Schr., 1777). *Информационный вестник ВОГиС*. 2008;12(1/2):63-82.
- Трапезов О.В., Маркель А.Л. Влияние мутаций окраски на функцию надпочечников при хроническом кормовом стрессе у американской норки. *Генетика*. 1989;25(3):508-512.
- Трапезов О.В., Трапезова Л.И., Алехина Т.А., Ключков Д.В., Иванов Ю.Н. Влияние моно- и дирецессивности по мутациям, затрагивающим окраску меха, на уровень содержания моноаминов в мозге у американской норки (*Mustela vison* Schreber, 1777). *Генетика*. 2009;45(12):1641-1645.
- Трапезов О.В., Трапезова Л.И., Сергеев Е.Г. Влияние мутаций, затрагивающих окраску меха, на поведенческий полиморфизм в промышленных популяциях американской норки (*Mustela vison* Schreber, 1777) и соболя (*Martes zibellina* L., 1758). *Генетика*. 2007;37(4):516-523.
- Узенбаева Л.Б., Голубева А.Г., Илюха В.А., Тютюнник Н.Н. Особенности структуры лейкоцитов крови норок (*Mustela vison* Schr., 1777) различных генотипов. *Информационный вестник ВОГиС*. 2007;11(1):155-161.
- Унжаков А.Р., Кожевникова Л.К., Илюха В.А., Мелдо Х.И., Тютюнник Н.Н. Специфичность изоферментных спектров ЛДГ у норки окраски *белая-хедлунд*. *Информационный вестник ВОГиС*. 2007;11(1):139-144.
- Харламова А.В., Трапезов О.В. Плейотропный эффект мутации *Black crystal* на репродуктивные показатели у американской норки (*Mustela vison*). *Генетика*. 1999;35(6):765-770.
- Alexandersen S., Larsen S., Aasted B., Uttenthal A., Bloom M.E., Hansen M. Acute interstitial pneumonia in mink kits inoculated with defined isolates of Aleutian mink disease parvovirus. *Vet. Pathol.* 1994;31:216-228.
- Bears R.F., Sizes I.N. A spectral method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J. Biol. Chem.* 1952;195(1):133-140.
- Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998;78(2):547-581.
- Hadlow W.J., Race R.E., Kennedy R.C. Comparative pathogenicity of four strains of Aleutian disease virus for pastel and sapphire mink. *Infection and Immunity*. 1983;41(3):1016-1023.
- Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr. Rev.* 1994;52(8):253-265.
- Kitabchi A.E., Challoner D.R., Williams R.H. Respiration and lipid peroxidation in tocopherol deficient rat hearts. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1968;127:647-650.
- Klinger W., Karge E., Kretzschmar M., Rost M., Schulze H.P., Dargel R., Reinemann C., Rein H. Luminol- and lucigenin-amplified chemiluminescence with rat liver microsomes. **Kinetics and influence of ascorbic acid, glutathione, dimethylsulfoxide, N-t-butyl-a-phenyl-nitron, copper-ions and a copper complex, catalase, superoxide dismutase, hexobarbital and aniline.** *Exp. Toxicol. Pathol.* 1996;48(5):447-460.
- Mink production. Ed. Joergensen G. Denmark: Scientifur, 1985.
- Misra H.P., Fridovich F. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.* 1972;247(10):3170-3175.
- Ness N. Abnormalities of the female genital organs in mink heterozygous for the Heggedal factor (shadow factor). *J. Acta Veterin. Scand.* 1965;15:65-99.
- Ness N., Einarson E., Lohi O., Joergensen G. Beautiful fur animals and their color genetics. Scientifur, 1988.
- Ringer R.K., Aulerich R.J., Pittman R., Cogger E.A. Cardiac output, blood pressure, blood volume and other cardiovascular parameters in mink. *J. Anim. Sci.* 1974;38:121-123.
- Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total, protein-bound and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal. Biochem.* 1968;25:192-205.
- Shackelford R.M. Mutations in mink. *Trans Wis. Acad. Sci. Art. Lett.* 1941;34-45.
- Wilhelm Filho D., Sell F., Ribeiro L., Ghislandi M., Carrasquedo F., Fraga C.G., Wallauer J.P., Simoes-Lopes P.C., Uhart M.M. Comparison between the antioxidant status of terrestrial and diving mammals. *Comp. Biochem. Physiol. A.* 2002;133:885-892.