

## РОЛЬ РАЗНЫХ ИЗОФОРМ NO-СИНТАЗЫ В РЕГУЛЯТОРНОМ ВЛИЯНИИ ПРОЛАКТИНА И ГОРМОНА РОСТА НА СОСТОЯНИЕ ХРОМОСОМ В СОЗРЕВШИХ ООЦИТАХ, СТАРЕЮЩИХ *IN VITRO*

© 2019 г. И. Ю. Лебедева<sup>1</sup>, \*, Г. Н. Сингина<sup>1</sup>, Е. Н. Шедова<sup>1</sup>, А. В. Лопухов<sup>1</sup>, Н. А. Зиновьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научный центр животноводства – ВИЖ им. акад. Л.К. Эрнста, Подольск–Дубровицы, Россия

\*E-mail: irledv@mail.ru

Поступила в редакцию 19.07.2018 г.

После доработки 03.08.2018 г.

Принята к публикации 14.08.2018 г.

Фертильность самок млекопитающих зависит от качества ооцитов, которое снижается в процессе биологического старения. Нами обнаружено тормозящее влияние двух родственных гипофизарных гормонов – пролактина (ПРЛ) и гормона роста (ГР) – на деструктивные модификации метафазных хромосом в яйцеклетках домашней коровы (*Bos taurus taurus*), стареющих *in vitro*. В представленной работе было исследовано участие разных изоформ NO-синтазы (NOS) в реализации влияния ПРЛ и ГР на возрастные изменения МП хромосом при пролонгированном культивировании созревших *in vitro* ооцитов коров. В отсутствие гормонов NPLA, ингибитор нейрональной NOS (*n*NOS), не влиял на частоту хромосомных аномалий в стареющих ооцитах. В то же время 1400 W, ингибитор индуцибельной NOS (*i*NOS), и L-NAME, эффективный ингибитор эндотелиальной NOS (*e*NOS) и *n*NOS, снижали эту частоту, тогда как блокирование всех трех изоформ NO-синтазы приводило к обратному эффекту. Тормозящее влияние ПРЛ на деструктивные модификации хромосом в стареющих яйцеклетках возрастало в присутствии L-NAME, но не было выражено при ингибировании *n*NOS, *i*NOS или одновременно всех изоформ NO-синтазы. Ни NPLA, ни L-NAME не модулировали тормозящего влияния ГР на аномальные изменения хромосом в ооцитах. Напротив, блокирование *i*NOS, а также всех трех изоформ NO-синтазы приводило к повышению доли ооцитов с деструктивными изменениями МП хромосом. При этом уровень общей активности NO-синтазы в ооцитах не зависел от присутствия исследуемых гормонов или NOS ингибиторов во время пролонгированного культивирования ооцит-кумуляусных комплексов. Полученные данные позволяют предположить, что тормозящее влияние ПРЛ и ГР на аномальные изменения метафазных хромосом в стареющих яйцеклетках коров связано со снижением активности эндотелиальной NO-синтазы, а также (в случае ПРЛ) с повышением активности нейрональной NO-синтазы в клетках кумулюса, окружающих ооциты.

**Ключевые слова:** старение ооцитов, метафазные хромосомы, пролактин, гормон роста, NO-синтаза, клетки кумулюса

**DOI:** 10.1134/S0041377119010048

Фертильность самок млекопитающих зависит от множества факторов, в первую очередь от качества ооцитов, которое снижается в процессе биологического старения (Tatone et al., 2008). Различают два основных типа старения половых клеток. Материнское, или репродуктивное, старение протекает медленно (от нескольких лет до нескольких десятков

лет) и затрагивает незрелые ооциты на стадии профазы первого деления мейоза (Broekmans et al., 2009). Постовуляторное старение происходит быстро (от нескольких часов до нескольких десятков часов) и запускается после достижения созревающей яйцеклеткой стадии метафазы II (МП) в отсутствие активирующего стимула к эмбриональному развитию (Miao et al., 2009).

Установлено, что многие морфофункциональные изменения ооцитов в яичниках стареющих самок сходны с таковыми, происходящими при постовуляторном старении яйцеклеток в организме молодых самок, а также при пролонгированном культивировании ооцитов, созревших до стадии МП. К таким изменениям относят предрасположенность к партеногенезу и апоптозу, аномалии хромосом и веретена деления, снижение способности к эмбриональному

**Принятые сокращения:** ГР – гормон роста, ЛГ – лютеинизирующий гормон, МП – метафаза II, ОКК – ооцит-кумуляусные комплексы, ПРЛ – пролактин, усл. ед. – условные единицы, ФБС – фетальная бычья сыворотка, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, *e*NOS – эндотелиальная NOS, *i*NOS – индуцибельная NOS, L-NAME – N(омега)-нитро-L-аргинина метиловый эфир гидрохлорид, L-NIO – N5-(1-иминоэтил)-L-орнитина дигидрохлорид, *n*NOS – нейрональная NOS, NOS – NO-синтаза, NPLA – N-пропил-L-аргинин, 1400W – N-([3-(аминометил)фенил]метил)этанамид дигидрохлорид,  $\beta$ -NADPH – никотинамид- $\beta$ -адеин динуклеотид фосфат.