



## Осморегуляция и репродукция: эволюционные тренды функций пролактина от рыб к млекопитающим

О.В. Смирнова<sup>1</sup> , П.А. Абрамичева<sup>2</sup> , Н.С. Павлова<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12;

<sup>2</sup>Институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Россия, Ленинские горы, д. 1, стр. 40

\*e-mail: pav.nad.ser@gmail.com

Изучение эволюции функций пролактина дает ключ для понимания разнообразия эффектов этого гормона у млекопитающих в норме и патологии, что актуально как с теоретической, так и с практической точки зрения. В статье представлен обзор собственных и литературных данных, касающихся роли пролактина и его рецепторов в регуляции половых особенностей пресноводной адаптации трехиглой колюшки *Gasterosteus aculeatus* L. Демонстрировано, что экспрессия мРНК гена пролактина 1 (одного из двух паралога пролактина) и его рецептора PRLRA в мозге растет только у самок колюшки при переходе в пресную воду. Мозг и почка колюшки как андрогензависимые органы характеризуются зависимой от пола экспрессией *Prtra* в морской воде. Предполагается, что через рецептор PRLRA в этих органах осуществляются зависимые от пола осморегуляторные эффекты пролактина. Рецептор PRLRB в условиях морской воды экспрессируется в почке и мозге колюшки независимо от пола, однако экспрессия этого рецептора более чувствительна к снижению солености. Очевидно, рецептор PRLRB принимает более активное участие в реализации независимых от пола осморегуляторных функций пролактина. Жабры и кишечник как осморегуляторные органы экспрессируют рецепторы PRLRA и PRLRB независимо от пола и в морской, и в пресной воде. При пресноводной адаптации параллельно растет экспрессия *Pr11* в мозге самок и экспрессия *Atp1a1* (гена  $\alpha 1a$ -субъединицы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы), *Nhe3* (гена натрий-протонного антипорта NHE3) и *Ecac* (гена эпителиального кальциевого канала ECAC) в их жабрах. Предполагается, что эти гены жабр находятся под позитивным контролем пролактина. Поиск возможности реализации осморегуляторной функции пролактина у млекопитающих показал, что она может проявляться в условиях таких типов патологий, которые сопровождаются повышенной экспрессией изоформ рецептора пролактина в органах, участвующих в осморегуляции. Одной из таких патологий является холестаз самок крыс. Он сопровождается ростом экспрессии изоформ *Pr1r* и изменением активности и соотношения субъединиц  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в почке. Таким образом, у рыб осморегуляторная функция пролактина зависит от пола, а у млекопитающих может проявляться в условиях нарушения водно-солевого обмена.

**Ключевые слова:** пролактин, рецепторы пролактина, осморегуляция, репродукция, рыбы, млекопитающие

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-2S-10

### Список сокращений:

мРНК – матричная РНК, транскрипт гена;  
*Ar* – ген андрогенового рецептора AR (Androgen Receptor);  
*Atp1a1* – ген  $\alpha 1a$ -субъединицы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы;  
*Ecac* – ген эпителиального кальциевого канала ECaC (Epithelial  $\text{Ca}^{2+}$  Channel);  
ECaC – эпителиальный кальциевый канал;  
*Ncc* – ген  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортера NCC ( $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  cotransporter);

NCC –  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортер;  
NHE –  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменник, общее название для класса переносчиков;  
*Nhe2* – ген  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника NHE2 (Sodium-Hydrogen Exchanger 2);  
NHE2 –  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменник NHE2;  
*Nhe3* – ген  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника NHE3 (Sodium-Hydrogen Exchanger 3);  
NHE3 –  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменник NHE3;  
*Nkcc1a* – ген  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортера 1 ( $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  cotransporter 1);

$NKCC1$  –  $Na^+/K^+/2Cl^-$ -котранспортер 1;  
*Nkcc2a* – ген  $Na^+/K^+/2Cl^-$ -котранспортера  
 2 ( $Na^+/K^+/2Cl^-$  cotransporter 2);  
 $NKCC2$  –  $Na^+/K^+/2Cl^-$ -котранспортер 2;  
*Prl1* – ген пролактина 1 (у рыб);  
*Prlr* – ген пролактинового рецептора (у крыс);  
*Prlra* – ген пролактинового рецептора А  
 (у рыб);  
*PRLRA* – пролактиновый рецептор А (у рыб);  
*Prlrb* – ген пролактинового рецептора В  
 (у рыб);  
*PRLRB* – пролактиновый рецептор В (у рыб);  
*Socs3* – ген терминатора сигнализации про-  
 лактина.

### Введение

Прошло практически сто лет со времени от-  
 крытия пролактина как гормона, регулирующего  
 лактацию. С тех пор он традиционно считается  
 «женским» половым гормоном млекопитающих.  
 Однако пролактин продуцируется у всех классов  
 позвоночных и у рыб является одним из главных  
 регуляторов водно-солевого обмена, что является  
 его наиболее древней функцией. Под действием  
 пролактина происходит адаптация эвригалинных  
 видов рыб к пресной воде за счет торможения вы-  
 хода ионов во внешнюю среду, стимуляции посту-  
 пления ионов из окружающей среды и ингибиро-  
 вания избыточного поступления воды в организм  
 [1, 2]. Переход в пресную воду у эвригалинных ви-  
 дов рыб связан с изменениями репродуктивного  
 цикла, что дает возможность предположить со-  
 вместную эволюцию осморегуляторной и репро-  
 дуктивной функции пролактина. У млекопитаю-  
 щих в норме регуляция водно-солевого обмена  
 осуществляется другими гормонами. Спектр со-  
 стояний, при которых пролактин у млекопи-  
 тающих включается в регуляцию обмена воды  
 и солей, также остается неясным. Нами высказы-  
 вается гипотеза о том, что с одной стороны, дей-  
 ствие пролактина на водно-солевой обмен у рыб  
 зависит от пола, с другой стороны, – у млекопи-  
 тающих существуют состояния, при которых прояв-  
 ляется его эволюционно древняя функция – уча-  
 стие в регуляции водно-солевого обмена.  
 В данной работе представлены данные о зависи-  
 мости от пола участия пролактиновой оси в регуля-  
 ции водно-солевого обмена у рыб (на примере  
 трехиглой колюшки *Gasterosteus aculeatus* L.), что  
 способствует их подготовке к размножению,  
 а также данные об участии пролактина в регуля-  
 ции водно-солевого обмена у млекопитающих  
 в условиях патологии (на примере гиперпролакти-  
 немии, возникающей в модели холестаза).

Не вызывает сомнения, что пролактин необ-  
 ходим для пресноводной адаптации рыб. Это  
 было установлено с помощью введения пролакти-  
 на гипофизэктомированным рыбам, не выживаю-

щим без него в пресной воде [3–5]. У многих ви-  
 дов рыб мРНК пролактина в гипофизе и уровень  
 пролактина в крови растет при пресноводной  
 адаптации [6, 7]. Тем не менее, пролактиновая  
 ось, ранее не считавшаяся связанной с полом  
 рыбы в контексте пресноводной адаптации, может  
 иметь гораздо более сложный механизм осущест-  
 вления своих функций. Механизмы, обуславлива-  
 ющие адаптацию анадромных рыб к пресной воде  
 во время миграции, остаются изученными не пол-  
 ностью, а известные общие принципы регуляции  
 пролактином водно-солевого баланса у мигриру-  
 ющих рыб требуют уточнения, поскольку могут  
 существенно различаться у самок и самцов. Ли-  
 тературные данные позволяют оценить как изме-  
 нения пролактиновой оси у самок и самцов  
 колюшки при гипоосмотических условиях, так  
 и половую специфичность реакции элементов  
 пролактиновой оси на эти условия [8, 9].

У колюшки, как и у многих других видов рыб,  
 ген пролактина имеет два паралога, которые назы-  
 ваются пролактин 1 и пролактин 2. Установлено,  
 что экспрессия *Prl1* при переходе в пресную воду  
 растет только у самок колюшки, подтверждая его  
 ключевую роль у женского пола [9, 10]. Характе-  
 рный только для самок рост экспрессии *Prl1* в моз-  
 ге при пресноводной адаптации может быть свя-  
 зан со стимулирующим влиянием эстрогенов,  
 поскольку эстрогены являются позитивными ре-  
 гуляторами продукции пролактина не только  
 у млекопитающих, но и у рыб [11, 12]. Косвенным  
 подтверждением этого является статистически  
 значимый рост гепатосоматического индекса (от-  
 носительной массы печени) при пресноводной  
 адаптации самок колюшки и его значимо более  
 высокий уровень и в морской, и в пресной воде по  
 сравнению самцами. Также наблюдается стати-  
 стически значимая положительная корреляция  
 между гепатосоматическим индексом и экспрес-  
 сией гена пролактина в мозге самок [13, 14]. Дан-  
 ный индекс у рыб является показателем эффек-  
 тивности действия эстрогенов на печень как  
 главных стимуляторов печеночного вителлогене-  
 за [15–17]. Известно, что снижение осмолярности  
 плазмы при переходе в пресную воду сопровожда-  
 ется ростом объема пролактиновых клеток гипо-  
 физа, открытием чувствительных к растяжению  
 кальциевых каналов, ростом внутриклеточного  
 кальция и ростом секреции пролактина, а также  
 повышением экспрессии его генов, что приводит  
 к повышению продукции пролактина [18–21].  
 Этот механизм дополнительно стимулируется  
 у самок под действием эстрогенов при длительной  
 (для колюшки – в течение 72 ч) пресноводной  
 адаптации, при которой необходимо поддержание  
 стабильно высокой концентрации пролактина  
 в плазме крови.

У самцов колюшки нефросоматический ин-  
 декс (относительная масса почек) является пока-

зателем эффективности действия андрогенов на почку. В период нереста именно андрогены стимулируют в почке синтез спиггина, необходимого для строительства самцами гнезда, в котором в дальнейшем самки будут откладывать икру [22]. Судя по нефросоматическому индексу самцов, существенно превышающему этот показатель у самок, эффективность действия андрогенов на почку самцов очень высока в период нереста и не меняется при переходе в пресную воду. Также у самцов обнаружена корреляция между нефросоматическим индексом и экспрессией гена пролактина в мозге [10, 14]. Отсутствие как изменений эффективности действия андрогенов, так и экспрессии пролактина в мозге самцов при пресноводной адаптации свидетельствует об отсутствии изменений их регуляторных взаимовлияний в условиях низкой солености [9].

У колюшки, как и у других рыб, в тканях экспрессируется два рецептора пролактина PRLRA и PRLRB, которые являются продуктами двух разных генов [23]. Эффективность действия пролактина зависит не только от уровня экспрессии *Prl1* в мозге, но и от уровня экспрессии *Prlra* и *Prlrb* в тканях-мишенях. Такие ткани у колюшки можно разделить на ткани, участвующие в регуляции размножения и в регуляции водно-солевого обмена (мозг, почка как андрогензависимый орган), и ткани, участвующие только в регуляции водно-солевого обмена (жабры, кишечник). Поэтому особенно интересным было исследование изменений экспрессии *Prlra* и *Prlrb* в этих органах при пресноводной адаптации.

В морской воде у колюшки экспрессия *Prlra* выше в мозге самцов [9]. Статистически значимый рост экспрессии *Prl1* и *Prlra* в мозге самок колюшки при пресноводной адаптации позволяет предположить, что пролактин стимулирует экспрессию *Prlra*, уравнивая чувствительность к пролактину по этому параметру с самцами в условиях пресной воды [24]. В результате пролактин в пресной воде более эффективно действует на мозг самок за счет увеличения экспрессии *Prl1* и *Prlra*. Поскольку экспрессия *Prl1* в мозге самцов не меняется при пресноводной адаптации, не наблюдается и значимых изменений экспрессии *Prlra* в мозге [9].

*Prlrb* мозга в морской воде экспрессируется на одном уровне у самок и самцов колюшки. Пресноводная адаптация значимо повышает экспрессию *Prlrb* только в мозге самок, хотя половые различия его экспрессии не достигают статистически значимого уровня [9].

Другие закономерности наблюдаются для экспрессии *Prlra* в почке колюшки. В этом случае выявляется зависимость от пола с преобладанием экспрессии у самок, причем и в морской, и в пресной воде, при полном отсутствии влияния снижения солености [14]. Судя по литературным данным, продукция андрогенов у гото-

вых к нересту самцов колюшки сильно повышена и дополнительно не увеличивается при пресноводной адаптации [25]. В этой связи значимо более низкий (чем у самок) уровень экспрессии *Prlra* в почке самцов в условиях разной солености может быть связан с негативным действием высокого уровня андрогенов на этот рецептор в почке самцов. Этому способствует то, что в почке самцов колюшки в этот период андрогенный рецептор *Ar* экспрессируется на самом высоком уровне по сравнению с другими исследованными тканями [25–27].

Ген *Prlrb* в условиях морской воды экспрессируется в почке, также, как и в мозге, практически на одном уровне у самок и самцов колюшки [14, 24]. При пресноводной адаптации наблюдаются противоположные изменения экспрессии *Prlrb* у самцов и самок. Экспрессия *Prlrb* в почке самцов статистически значимо и существенно снижается, а в почке самок, наоборот, статистически значимо растет. Это является причиной появления половых различий экспрессии *Prlrb* почки при переходе в пресную воду с существенным преобладанием у самок. Рост экспрессии *Prlrb* в почке самок в пресной воде может быть связан с позитивным влиянием пролактина, экспрессия которого растет у самок в этих условиях [8, 9]. Снижение экспрессии *Prlrb* в почке при пресноводной адаптации самцов не может быть обусловлено изменением влияния андрогенов, т.к. судя по нефросоматическому индексу, продукция андрогенов у самцов дополнительно не повышается при пресноводной адаптации. Не исключено, что чувствительность почки к андрогенам при пресноводной адаптации повышается. Известно также, что при переходе в пресную воду изменяется продукция не только пролактина, но и кортизола и тиреоидных гормонов [28, 29]. Возможно, модификация именно их продукции при переходе в пресную воду негативно сказывается на экспрессии *Prlrb* в почке самцов. Есть также вероятность, что регуляция экспрессии *Prlrb* в почке осуществляется за счет изменения осмолярности, что известно для регуляции экспрессии рецептора пролактина и некоторых транспортеров в осморегуляторных органах ряда видов рыб [30–32]. Таким образом, за счет более высокой экспрессии самого пролактина при пресноводной адаптации самок и роста экспрессии *Prlrb* в их почке эффективность действия пролактина через рецептор PRLRB почки существенно растет в пресной воде у самок по сравнению с самцами.

Суммируя, можно сказать, что мозг и почка колюшки как органы, сочетающие регуляцию водно-солевого обмена и репродукции, характеризуются зависимой от пола экспрессией *Prlra* при пребывании в морской воде. Кроме того, для мозга характерно повышение экспрессии *Prlra* у самок при пресноводной адаптации, как и рост

экспрессии гена самого пролактина. Это дает возможность предположить, что именно через рецептор PRLRA в этих органах осуществляются различные у самок и самцов осморегуляторные эффекты пролактина. В случае *Prlrb*, в отличие от *Prlra*, зависимости от пола не наблюдается при пребывании в морской воде ни в мозге, ни в почке. Однако экспрессия *Prlrb* более чувствительна к снижению солености. Очевидно, этот рецептор принимает более активное участие в реализации независимых от пола осморегуляторных функций пролактина. При этом статистически значимый рост экспрессии *Prlrb* в мозге, и в почке самок при пресноводной адаптации параллельно с ростом экспрессии *Prl1* в мозге позволяет предположить, что пролактин является позитивным регулятором этого рецептора в данных тканях.

В отличие от органов, участвующих и в регуляции водно-солевого обмена, и в регуляции репродукции, в жабрах колюшки как одном из основных осморегуляторных органов экспрессия гена и *Prlra*, и *Prlrb* стабильна и не зависит ни от пола колюшки, ни от солености среды. Тем не менее, эффективность действия пролактина на жаберы в пресной воде также более высока у самок колюшки за счет повышенной экспрессии *Prl1* [33].

В кишечнике, так же, как и в жабрах, экспрессия *Prlra* стабильна и не зависит ни от пола, ни от пресноводной адаптации [33]. На экспрессию *Prlrb* в кишечнике пол особи также не влияет ни в морской, ни в пресной воде [33]. Однако его экспрессия в кишечнике, так же, как и в почке, и в мозге чувствительна к изменению солености и в одинаковой степени статистически значимо снижается у обоих полов при пресноводной адаптации.

Таким образом, жаберы и кишечник как осморегуляторные органы экспрессируют рецепторы *Prlra* и *Prlrb* независимо от пола и в морской, и в пресной воде. В этом случае зависимость от пола осморегуляторных функций пролактина связана только с ростом экспрессии *Prl1* в мозге самок при пресноводной адаптации. В отличие от них в мозге и почке, сочетающих регуляцию водно-солевого обмена и репродукции, суммарный вектор зависимо от пола влияния пролактина складывается с одной стороны из ползависимого изменения экспрессии пролактина в мозге, с другой стороны, из зависимой от пола экспрессии *Prlra* в данных тканях.

Остается открытой проблема зависимости от пола белков-транспортёров, участвующих в регуляции водно-солевого обмена у рыб на уровне жабр, также, как и роль пролактина в формировании такой зависимости. Тем более не были исследованы изменения половых особенностей экспрессии этих транспортёров при пресноводной адаптации.

Известно, что активный транспорт натрия в кровь осуществляется в жабрах под действием

$\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, экспрессия субъединиц которой в клетках жабр по-разному меняется у разных видов рыб в зависимости от изменения солености воды и длительности пресноводной адаптации [34–36]. Установлено также, что экспрессия этого фермента может регулироваться половыми стероидами. Так, этинилэстрадиол стимулирует экспрессию  $\alpha 1b$ -субъединицы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в жабрах самок медаки. Другие субъединицы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы также регулируются этинилэстрадиолом в зависимости от пола [37]. В исследованиях изменения экспрессии субъединиц  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы жабр в зависимости от пола и пресноводной адаптации установлено, что в морской воде экспрессия  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -субъединиц  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы жабр не зависит от пола, а экспрессия  $\alpha 3$ -субъединицы у самок статистически значимо выше, чем у самцов [33]. При трехдневной пресноводной адаптации в жабрах самок статистически значимо повышается экспрессия  $\alpha 1a$ -субъединицы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, что ведет к появлению половых различий; экспрессия  $\alpha 3a$ -субъединицы в жабрах самок изменяется таким образом, что, наоборот, выявляемая в морской воде зависимость от пола исчезает [33]. Экспрессия  $\alpha 2$ -субъединицы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы у обоих полов выявляется на разрешающей границе метода и слабо зависит от исследуемых параметров [33]. Таким образом, и в условиях морской воды, и после пресноводной адаптации у самок и самцов наблюдается различный вклад  $\alpha 1$ - и  $\alpha 3$ -субъединиц  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в реализацию осморегуляторной функции жабр. При переходе в пресную воду именно у самок вклад разных вариантов  $\alpha$ -субъединицы в работу  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы существенно меняется. Учитывая сильный рост экспрессии пролактина 1 в мозге самок при пресноводной адаптации и сходный рост  $\alpha 1$ -субъединицы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в этих условиях, можно предположить, что эта субъединица находится у самок под регуляторным влиянием пролактина 1. Это подтверждается наличием статистически значимой положительной корреляции между экспрессией *Prl1* в мозге и экспрессией *Atp1a1* в жабрах самок в ходе 24- и 72-часовой пресноводной адаптации. Рост экспрессии *Atp1a1*, *Atp1a2* и *Atp1a3* жабр при пресноводной адаптации выявлен и у некоторых других видов рыб, но без учета половых особенностей [36, 38].

В морской воде хлоридные клетки жабр активно секреторируют ионы хлора и натрия в окружающую среду с помощью двух вариантов  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортера (NKCC1 и NKCC2), работу которого обеспечивает, в частности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза. В этой связи у большинства видов костистых рыб экспрессия *Nkcc1a* и *Nkcc2a* в жабрах высока в морской воде и низка в пресной [39–41]. В опытах по пресноводной адаптации колюшки экспрессия гена *Nkcc1a* в жабрах

также статистически значимо снижалась, причем независимо от пола [42]. Экспрессия гена *Nkcc2a* в жабрах у обоих полов была стабильно низкой в условиях разной солености и также не зависела от пола [42]. Известно, что *Nkcc2a* у колюшки экспрессируется в основном в почке и кишечнике, а у млекопитающих является специфичной для почки изоформой [43, 44].

В пресной воде происходит модификация морфологии и функций хлоридных клеток жабр, и они начинают осуществлять активный захват ионов натрия и хлора. Механизмы захвата ими ионов натрия включают работу  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника (NHE) и  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортера (NCC) [40]. Натрий-протонный обменник NHE в жабрах рыб представлен в основном двумя изоформами NHE2 и NHE3 [45, 46]. У колюшек экспрессия гена *Nhe3* в жабрах в условиях морской воды между самками и самцами не различалась. Однако в условиях долговременной пресноводной адаптации его экспрессия статистически значимо росла только у самок, приводя к появлению половых различий экспрессии [42]. Учитывая выявленный рост экспрессии *Pr11* в мозге самок при пресноводной адаптации, а также данные о стимуляции эстрогенами экспрессии *Pr11* в мозге [47, 48], можно предположить, что появление таких половых различий связано с повышенной эффективностью действия пролактина на экспрессию *Nhe3* в жабрах самок. В то же время экспрессия *Nhe2* была относительно стабильной и не зависела ни от пола, ни от пресноводной адаптации [42]. Таким образом, можно сделать вывод, что перестройка работы хлоридных клеток жабр колюшки при пресноводной адаптации связана главным образом с изменением экспрессии *Nhe3*. Об этом свидетельствует также низкая и не зависящая от пола экспрессия *Ncc* в жабрах в морской воде и статистически незначимый рост экспрессии этого транспортера при пресноводной адаптации [42].

Эпителиальный кальциевый канал ECAC относится к семейству TRP-каналов, играет определяющую роль в захвате ионов кальция, а кодирующий его ген *Ecac* экспрессируется в основном в жабрах и в меньшей степени в почках рыб. Обычно экспрессия *Ecac* в жабрах и почке костистых рыб растет при снижении содержания ионов кальция в воде [46, 49]. В условиях морской воды выявлены существенные половые различия экспрессии этого транспортера в жабрах с преобладанием у самцов [42]. При пресноводной адаптации эти половые различия исчезают за счет противоположных изменений экспрессии *Ecac* у самок и самцов. Важно, что введение гетерологичного пролактина овцы, обладающего сродством к рецепторам пролактина рыб [50], ведет к таким же последствиям. Установлено, что между экспрессией *Pr11* в мозге и экспрессией *Ecac* в жабрах самок колюшек в ходе пресноводной адаптации наблюдается статистиче-

ски значимая положительная корреляция [42]. Это позволяет предположить, что рост экспрессии *Ecac* в жабрах самок при пресноводной адаптации, также связан с повышением экспрессии *Pr11* в мозге самок колюшки в пресной воде.

Таким образом, учитывая, что пресноводная адаптация ведет к росту экспрессии *Pr11* в мозге самок, *Atp1a1* и *Ecac* в их жабрах и что между экспрессией *Pr11* в мозге и этими транспортерами в жабрах есть статистически значимые положительные корреляции, можно с достаточной долей уверенности предположить, что эти гены жабр находятся под позитивным контролем пролактина.

Второй задачей было изучение участия пролактина и его рецепторов в регуляции водно-солевого обмена у млекопитающих в условиях патологии. Объектом интереса была выбрана почка самок крыс, т.к. именно в случае самок колюшки обнаруживается высокая экспрессия *Pr1ra* в почке. Кроме того, в почке крыс уже была обнаружена возможность натрийуретического действия пролактина совместно с дофамином, а также выявлены рецепторы пролактина на уровне белка с помощью иммуногистохимического анализа и вестерн-блоттинга [51–53]. В почке самок крыс детектированы обе изоформы рецептора пролактина (длинная и короткая) [54]. В качестве патологического состояния, при котором, предположительно, будет виден вклад пролактина в регуляцию водно-солевого обмена у млекопитающих, по нескольким причинам был выбран холестаза. Во-первых, холестаза наблюдается преимущественно у женщин, при этом из-за нарушения работы печени существенная нагрузка ложится на почки, причем значительно модифицируется регуляция почкой водно-солевого обмена. Во-вторых, холестаза сопровождается ростом уровня эстрогенов и пролактина в крови, что показано на крысиной модели холестаза [55].

Уровень экспрессии изоформ *Pr1r* в почках млекопитающих (на примере крыс) растет при холестазе, существенно увеличивая чувствительность этого органа к действию пролактина [54, 56]. У самок крыс в модели холестаза, индуцированного 14-дневной перевязкой общего желчного протока, существенно растет экспрессия и короткой, и длинной изоформ транскрипта *Pr1r* в мозговом слое, а также короткой изоформы в коре почки [54]. Одним из доказательств такого усиления эффективности действия пролактина на почку в условиях холестаза является повышение экспрессии терминатора сигнализации пролактина *Socs3* [54], имеющего STAT-чувствительные элементы в регуляторной области гена [56], т.е. прямо и позитивно регулируемого пролактином.

Увеличение экспрессии обеих изоформ транскрипта *Pr1r* в почке крыс при холестазе сопровождается статистически значимым повышением натрийуреза [55]. Исследование изменений

экспрессии *Prl1* в мозге и *Atp1a1* в жабрах самок колюшки при пресноводной адаптации позволило думать, что  $\alpha 1$ -субъединица  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы находится под регуляторным влиянием пролактина 1 (см. выше). Предполагается, что при холестазае в почке самок также может выявляться связь между повышением чувствительности к пролактину и изменением экспрессии и активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы. Действительно, экспрессия и активность  $\alpha 1$ -субъединицы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы снижалась в мозговом слое почки самок крыс при холестазае [57], что может быть одной из причин роста натрийуреза в условиях повышенной чувствительности почки к пролактину. Также показано прямое влияние пролактина на активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы изолированных сегментов проксимальных канальцев [51].

Очевидно, влияние пролактина на работу и соотношение субъединиц  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы у млекопитающих может проявляться при его высоком

физиологическом или патологическом уровне и вносить существенный вклад в гормональную регуляцию водно-солевого обмена в условиях высокого уровня экспрессии изоформ транскрипта *Prlr* в органах, участвующих в осморегуляции.

Таким образом, данный обзор демонстрирует, каким способом при заболеваниях гепатобилиарной системы эволюционно древние функции пролактина начинают выходить на передний план и вносить существенный вклад в регуляцию водно-солевого обмена, в то время как в норме у млекопитающих основной вклад в регуляцию водно-солевого обмена вносят другие гормоны.

Работа выполнена в рамках научного проекта государственного задания МГУ №121032300075-6. Работа проведена без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Breves J.P., McCormick S.D., Karlstrom R.O. Prolactin and teleost ionocytes: new insights into cellular and molecular targets of prolactin in vertebrate epithelia. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2014;203:21–28.
2. Seale A.P., Pavlosky K.K., Celino-Brady F.T., Yamaguchi Y., Breves J.P., Lerner D.T. Systemic versus tissue-level prolactin signaling in a teleost during a tidal cycle. *J. Comp. Physiol. B.* 2019;189(5):581–594.
3. Breves J.P., Watanabe S., Kaneko T., Hirano T., Grau E.G. Prolactin restores branchial mitochondrion-rich cells expressing  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  cotransporter in hypophysectomized Mozambique tilapia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010;299(2):R702–R710.
4. Manzon L.A. The role of prolactin in fish osmoregulation: A review. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2002;125(2):291–310.
5. Power D.M. Developmental ontogeny of prolactin and its receptor in fish. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2005;142(1–2):25–33.
6. Breves J.P., Seale A.P., Helms R.E., Tipsmark C.K., Hirano T., Grau E.G. Dynamic gene expression of GH/PRL-family hormone receptors in gill and kidney during freshwater-acclimation of Mozambique tilapia. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2011;158(2):194–200.
7. Lee K.M., Kaneko T., Aida K. Prolactin and prolactin receptor expressions in a marine teleost, pufferfish *Takifugu rubripes*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2006;146(3):318–328.
8. Pavlova N.S., Gizatulina A.R., Neretina T.V., Smirnova O.V. Expression of opsin genes in the retina of female and male three-spined sticklebacks *Gasterosteus aculeatus* L.: Effect of freshwater adaptation and prolactin administration. *Biochemistry (Mosc.)*. 2022;87(3):215–224.
9. Pavlova N.S., Neretina T.V., Smirnova O.V. Dynamics of prolactin axis genes in the brain of male and female three-spined stickleback *Gasterosteus aculeatus* (Gasterostaidae) during short-term freshwater adaptation. *J. Ichthyol.* 2020;60(2):299–304.
10. Павлова Н.С., Гизатулина А.Р., Неретина Т.В., Смирнова О.В. Пролактин адаптирует цветовое зрение у самок и самцов трехиглой колюшки *Gasterosteus aculeatus* L. при 72-часовой адаптации к пресной воде. *Труды X Международной научно-практической конференции «Морские исследования и образование (MARESEDU-2021)», том III.* Тверь: ООО «Поли-ПРЕСС»; 2021:69–75.
11. Henderson H.L., Hodson D.J., Gregory S.J., Townsend J., Tortones D.J. Gonadotropin-releasing hormone stimulates prolactin release from lactotrophs in photoperiodic species through a gonadotropin-independent mechanism. *Biol. Reprod.* 2008;78(2):370–377.
12. Onuma T., Ando H., Koide N., Okada H., Ura-no A. Effects of salmon GnRH and sex steroid hormones on expression of genes encoding growth hormone/prolactin/somatolactin family hormones and a pituitary-specific transcription factor in masu salmon pituitary cells *in vitro*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2005;143(2):129–141.
13. Павлова Н.С., Неретина Т.В., Смирнова О.В. Экспрессия пролактина и его рецепторов в мозге самок трехиглой колюшки *Gasterosteus aculeatus* в условия смены солености воды. *Сборник избранных статей X и XI международных научно-практических конференций «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине».* СПб.: Изд-во Политех. ун-та; 2016:121–125.
14. Павлова Н.С., Неретина Т.В., Смирнова О.В. Динамика экспрессии генов пролактина в мозге самок и самцов трехиглой колюшки *Gasterosteus aculeatus* при 24-часовой пресноводной адаптации. *Научные труды II Объединенного научного форума (VI съезд физиологов СНГ, VI съезд биохимиков России, IX российский симпозиум «Белки и пептиды»).* М.: Перо; 2019:191
15. Greytak S.R., Tarrant A.M., Nacci D., Hahn M.E., Callard G.V. Estrogen responses in killifish (*Fundulus heteroclitus*) from polluted and unpolluted environments are site- and gene-specific. *Aquat. Toxicol.* 2010;99(2):291–299.
16. Lee Pow C.S.D., Yost E.E., Aday D.D., Kullman S.W. Sharing the roles: An assessment of Japanese medaka estrogen receptors in vitellogenin induction. *Environ. Sci. Technol.* 2016;50(16):8886–8895.

17. Zheng W., Xu H., Lam S.H., Luo H., Karuturi R.K.M., Gong Z. Transcriptomic analyses of sexual dimorphism of the zebrafish liver and the effect of sex hormones. *PLoS One*. 2013;8(1):e53562.
18. Seale A.P., Malintha G.H.T., Celino-Brady F.T., Head T., Belcaid M., Yamaguchi Y., Lerner D.T., Baltzegar D.A., Borski R.J., Stoytcheva Z.R., Breves J.P. Transcriptional regulation of prolactin in a euryhaline teleost: Characterisation of gene promoters through in silico and transcriptome analyses. *J. Neuroendocrinol.* 2020;32(11):e12905.
19. Liu N.-A., Liu Q., Wawrowsky K., Yang Z., Lin S., Melmed S. Prolactin receptor signaling mediates the osmotic response of embryonic zebrafish lactotrophs. *Mol. Endocrinol.* 2006;20(4):871–880.
20. Seale A.P., Mita M., Hirano T., Grau E.G. Involvement of the cAMP messenger system and extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  during hyposmotically-induced prolactin release in the Mozambique tilapia. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2011;170(2):401–407.
21. Watanabe S., Hirano T., Grau E.G., Kaneko T. Osmosensitivity of prolactin cells is enhanced by the water channel aquaporin-3 in a euryhaline Mozambique tilapia (*Oreochromis mossambicus*). *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2009;296(2):R446–R453.
22. Hoffmann E., Walstad A., Karlsson J., Olsson P.-E., Borg B. Androgen receptor-beta mRNA levels in different tissues in breeding and post-breeding male and female sticklebacks, *Gasterosteus aculeatus*. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012;10:23.
23. Dobolyi A., Oláh S., Keller D., Kumari R., Fazekas E.A., Csikós V., Renner É., Cservenák M. Secretion and function of pituitary prolactin in evolutionary perspective. *Front. Neurosci.* 2020;14:621.
24. Павлова Н.С., Неретина Т.В., Смирнова О.В. Динамика экспрессии генов пролактина и его рецепторов в мозге самок трехиглой колюшки *Gasterosteus aculeatus* при 24-часовой пресноводной адаптации. Третья молодежная школа-конференция «Молекулярные механизмы регуляции физиологических функций». М.: Изд-во «Наука»; 2019.
25. Hoffmann E., Walstad A., Karlsson J., Olsson P.-E., Borg B. Androgen receptor-beta mRNA levels in different tissues in breeding and post-breeding male and female sticklebacks, *Gasterosteus aculeatus*. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012;10:23.
26. Olsson P.-E., Berg A.H., von Hofsten J., Grahn B., Hellqvist A., Larsson A., Karlsson J., Modig C., Borg B., Thomas P. Molecular cloning and characterization of a nuclear androgen receptor activated by 11-ketotestosterone. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005;3:37.
27. Jolly C., Katsiadaki I., Le Belle N., Mayer I., Dufour S. Development of a stickleback kidney cell culture assay for the screening of androgenic and anti-androgenic endocrine disruptors. *Aquat. Toxicol.* 2006;79(2):158–166.
28. Seale L.A., Gilman C.L., Zavacki A.M., Larsen P.R., Inokuchi M., Breves J.P., Seale A.P. Regulation of thyroid hormones and branchial iodothyronine deiodinases during freshwater acclimation in tilapia. *Mol. Cell Endocrinol.* 2021;538:111450.
29. Culbert B.M., Regish A.M., Hall D.J., McCormick S.D., Bernier N.J. Neuroendocrine regulation of plasma cortisol levels during smoltification and seawater acclimation of Atlantic salmon. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:859817.
30. Nagarajan G., Aruna A., Chang Y.-M., Alkhamis Y.A., Mathew R.T., Chang C.-F. Effects of osmotic stress on the mRNA expression of prl, prlr, gr, gh, and ghr in the pituitary and osmoregulatory organs of black porgy, *Acanthopagrus schlegelii*. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(6):5318.
31. Inokuchi M., Breves J.P., Moriyama S., Watanabe S., Kaneko T., Lerner D.T., et al. Prolactin 177, prolactin 188, and extracellular osmolality independently regulate the gene expression of ion transport effectors in gill of Mozambique tilapia. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2015;309(10):R1251–R1263.
32. Yuan M., Jia Q., Wang T., Lu Q., Tang L., Wang Y., Lu W. Dynamic responses of prolactin, growth hormone and their receptors to hyposmotic acclimation in the olive flounder *Paralichthys olivaceus*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2017;254:8–13.
33. Павлова Н.С., Неретина Т.В., Смирнова О.В. Зависимость от пола экспрессии гена пролактина в мозге и генов  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в жабрах трехиглой колюшки *Gasterosteus aculeatus* L. при пресноводной адаптации. Труды XII Международной научно-практической конференции «Морские исследования и образование (MARESEDU-2023)». Тверь: ООО «ПолиПРЕСС»; 2024:3.
34. Kang C.-K., Tsai S.-C., Lee T.-H., Hwang P.-P. Differential expression of branchial  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase of two medaka species, *Oryzias latipes* and *Oryzias dancena*, with different salinity tolerances acclimated to fresh water, brackish water and seawater. *Comp. Biochem. Physiol. Part A Mol. Integr. Physiol.* 2008;151(4):566–575.
35. Mundy P.C., Jeffries K.M., Fangué N.A., Connon R.E. Differential regulation of select osmoregulatory genes and  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase paralogs may contribute to population differences in salinity tolerance in a semi-anadromous fish. *Comp. Biochem. Physiol. Part A Mol. Integr. Physiol.* 2020;240:110584.
36. Esbaugh A.J., Brix K.V., Grosell M.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase isoform switching in zebrafish during transition to dilute freshwater habitats. *Proc. R. Soc. B*. 2019;286(1903):20190630.
37. Wang X., Hill D., Tillitt D.E., Bhandari R.K. Bisphenol A and 17- $\alpha$ -ethinylestradiol-induced transgenerational differences in expression of osmoregulatory genes in the gill of medaka (*Oryzias latipes*). *Aquat. Toxicol.* 2019;211:227–234.
38. Hu Y.-C., Chu K.-F., Yang W.-K., Lee T.-H.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase  $\beta 1$  subunit associates with  $\alpha 1$  subunit modulating a “higher-NKA-in-hyposmotic media” response in gills of euryhaline milkfish, *Chanos chanos*. *J. Comp. Physiol. B*. 2017;187(7):995–1007.
39. Esbaugh A.J., Cutler B. Intestinal  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  cotransporter 2 plays a crucial role in hyperosmotic transitions of a euryhaline teleost. *Physiol. Rep.* 2016;4(22):e13028.
40. Inokuchi M., Hiroi J., Watanabe S., Lee K.M., Kaneko T. Gene expression and morphological localization of NHE3, NCC and NKCC1a in branchial mitochondria-rich cells of Mozambique tilapia (*Oreochromis mossambicus*) acclimated to a wide range of salinities. *Comp. Biochem. Physiol. Part A Mol. Integr. Physiol.* 2008;151(2):151–158.
41. Cutler C.P., Cramb G. Two isoforms of the  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  cotransporter are expressed in the European eel (*Anguilla anguilla*). *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Biomembranes*. 2002;1566(1–2):92–103.
42. Павлова Н.С., Неретина Т.В., Смирнова О.В. Экспрессия генов  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  и  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -транспортеров

в жабрах трехиглой колюшки: связь с полом и пресноводной адаптацией. *Четвертая молодежная школа-конференция «Молекулярные механизмы регуляции физиологических функций»: Сборник материалов*. М.: Изд-во Наука; 2023:80–81.

43. Madsen S.S., Weber C., Nielsen A.M., Mohiseni M., Bossus M.C., Tipsmark C.K., Borg B. Sexual maturation and changes in water and salt transport components in the kidney and intestine of three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus* L.). *Comp. Biochem. Physiol. Part A Mol. Integr. Physiol.* 2015;188:107–119.

44. Cutler C.P., Cramb G. Differential expression of absorptive cation-chloride-cotransporters in the intestinal and renal tissues of the European eel (*Anguilla anguilla*). *Comp. Biochem. Physiol. Part B Biochem. Mol. Biol.* 2008;149(1):63–73.

45. Liu S.-T., Horng J.-L., Lin L.-Y. Role of the basolateral Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger-2 (NHE2) in ionocytes of seawater-acclimated medaka (*Oryzias latipes*). *Front. Physiol.* 2022;13:870967.

46. Guh Y.-J., Lin C.-H., Hwang P.-P. Osmoregulation in zebrafish: ion transport mechanisms and functional regulation. *Excli J.* 2015;14:627–659.

47. Jeng Y.-J., Kochukov M., Watson C.S. Combinations of physiologic estrogens with xenoestrogens alter calcium and kinase responses, prolactin release, and membrane estrogen receptor trafficking in rat pituitary cells. *Environ. Heal.* 2010;9:61.

48. Amenyogbe E., Chen G., Wang Z., Lu X., Lin M., Lin A.Y. A review on sex steroid hormone estrogen receptors in mammals and fish. *Int. J. Endocrinol.* 2020;2020:5386193.

49. Takvam M., Wood C.M., Kryvi H., Nilsen T.O. Ion transporters and osmoregulation in the kidney of teleost fishes as a function of salinity. *Front. Physiol.* 2021;12:664588.

50. Dauder S., Young G., Bern H.A. Effect of hypophysectomy, replacement therapy with ovine prolactin, and

cortisol and triiodothyronine treatment on prolactin receptors of the tilapia (*Oreochromis mossambicus*). *Gen. Comp. Endocrinol.* 1990;77(3):378–385.

51. Ibarra F., Crambert S., Eklöf A.-C., Lundquist A., Hansell P., Holtbäck U. Prolactin, a natriuretic hormone, interacting with the renal dopamine system. *Kidney Int.* 2005;68(4):1700–1707.

52. Смирнова О.В. Осморегуляторная функция пролактина у рыб и ее проекция на млекопитающих. *Усп. физиол. наук.* 2011;42(4):59–75.

53. Aleksandrova M.I., Kushnareva N.S., Smirnova O.V. Prolactin receptor expression in kidney tissue of female rats with cholestasis: the effect of hyperprolactinemia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012;153(4):448–451.

54. Abramicheva P.A., Balakina T.A., Morozov I.A., Schelkunova T.A., Smirnova O.V. Prolactin signaling pathways determining its direct effects on kidneys in the cholestasis of pregnancy model. *Biochemistry (Mosc.)* 2019;84(10):1204–1212.

55. Fidchenko Y.M., Kushnareva N.S., Smirnova O.V. Effect of prolactin on the water-salt balance in rat females in the model of cholestasis of pregnancy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014;156(6):803–806.

56. Abramicheva P.A., Smirnova O.V. Prolactin receptor isoforms as the basis of tissue-specific action of prolactin in the norm and pathology. *Biochemistry (Mosc.)* 2019;84(4):329–345.

57. Abramicheva P.A., Balakina T.A., Bulaeva O.A., Guseva A.A., Lopina O.D., Smirnova O.V. Role of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in natriuretic effect of prolactin in a model of cholestasis of pregnancy. *Biochemistry (Mosc.)* 2017;82(5):632–641.

Поступила в редакцию 26.03.2024

После доработки 21.05.2024

Принята в печать 01.06.2024

## REVIEW

# Osmoregulation and reproduction: evolutionary trends in prolactin functions from fish to mammals

O.V. Smirnova<sup>1</sup> , P.A. Abramicheva<sup>2</sup> , N.S. Pavlova<sup>1,\*</sup> 

<sup>1</sup>Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1–12, Moscow, 119234, Russia;

<sup>2</sup>Belozersky Institute of Physical and Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1–40, Moscow, 119991, Russia

\*e-mail: pav.nad.ser@gmail.com

The study of prolactin function evolution provides key insights into the diverse effects of this hormone in mammals, both in health and disease, which is relevant from both theoretical and practical perspectives. This article reviews both original and literature data concerning the role of prolactin and its receptors in regulating the sexual dimorphism of freshwater adaptation in the three-spined stickleback *Gasterosteus aculeatus* L. It is demonstrated that mRNA expression of prolactin gene 1 (one of two prolactin paralogs) and its receptor PRLRA increases in the brains of female sticklebacks only upon transitioning to freshwater. The brain and kidneys of sticklebacks, as androgen-dependent organs, exhibit sex-dependent expression of *Prlra* in seawater. It is suggested that sex-dependent osmoregulatory effects of prolactin are mediated through

the PRLRA receptor in these organs. The PRLRB receptor, expressed in the kidneys and brains of sticklebacks regardless of sex in seawater, shows increased sensitivity to reduced salinity, suggesting a more active role in implementing sex-independent osmoregulatory functions of prolactin. Gills and intestines, as osmoregulatory organs, express the PRLRA and PRLRB receptors independent of sex in both seawater and freshwater. With freshwater adaptation, there is a concurrent increase in the expression of *Prl1* in the brains of females and the expression of *Atp1a1* ( $\alpha 1a$  subunit of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase), *Nhe3* (NHE3 sodium-proton antiport gene), and *Ecac* (epithelial calcium channel gene) in their gills. It is presumed that these gill genes are under positive control by prolactin. Exploring the potential for prolactin's osmoregulatory function in mammals revealed that it may manifest in conditions such as pathologies accompanied by increased expression of prolactin receptor isoforms in osmoregulatory organs. One of such pathologies is cholestasis in female rats, which was associated with an increase in *Prlr* isoform expression and changes in activity and ratio of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase subunits in the kidney. Thus, it is concluded that in fish, the osmoregulatory function of prolactin is sex-dependent, while in mammals, it may manifest under conditions of disrupted water-salt exchange.

**Keywords:** *prolactin, prolactin receptors, osmoregulation, reproduction, fish, mammals*

**Funding:** The project was funded by MSU state assignment №121032300075-6.

### Сведения об авторах

*Смирнова Ольга Вячеславовна* – докт. биол. наук, проф. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ, зав. лаб. эндокринологии кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-36-78; e-mail: smirnova\_ov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-2250>

*Абрамичева Полина Александровна* – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории структуры и функции митохондрий отдела функциональной биохимии биополимеров НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского МГУ. Тел.: 8-495-939-36-78; e-mail: abramicheva.polina@belozersky.msu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7556-1617>

*Павлова Надежда Сергеевна* – мл. науч. сотр. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-36-78; e-mail: pav.nad.ser@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5619-2695>