

УДК 57.05+597

СЕРОВОДОРОД В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ БЕСЧЕЛЮСТНЫХ РЫБООБРАЗНЫХ И РЫБ

© 2019 г. Е. Э. Колесникова*

*Институт морских биологических исследований им. А.О. Ковалевского РАН,
Севастополь 299011, Россия*

**e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru*

Поступила в редакцию 19.04.2018 г.

После доработки 13.12.2018 г.

Принята к публикации 07.02.2019 г.

В обзоре обобщены представления об участии сероводорода в качестве активной сигнальной молекулы в физиологических процессах бесчелюстных рыбообразных и челюстных рыб — древнейших представителей позвоночных животных, и его взаимодействие с фактором гипоксии в водной среде обитания. Рассмотрены особенности адаптации челюстных рыб к повышенному содержанию сероводорода.

Ключевые слова: сероводород, сульфиды, бесчелюстные рыбообразные, рыбы, гипоксия

DOI: 10.1134/S0134347519030070

Многие организмы живут в среде с экстремальными флуктуациями физических и химических свойств. Сероводород (сульфид водорода, H_2S) присутствует как в водной, так и в наземной среде обитания, где может быть естественным метаболитом или побочным продуктом промышленных процессов (Guidotti, 1996). Низкая доступность кислорода (O_2) в водной среде из-за периодических или сезонных изменений, связанных с анаэробным разложением органического вещества и бактериальным восстановлением сульфатов, обеспечивает наиболее благоприятные условия для синтеза H_2S (Affonso et al., 1998). Парциальное давление кислорода (напряжение кислорода, P_wO_2) и концентрация сульфидов в водном слое или в осадке обычно обратно пропорциональны (Grieshaber, Völkel, 1998). Уровень сульфидов в осадке изменяется в зависимости от времени года и летом выше, чем в зимний период. Распределение сульфидов в экотопах также неоднородно, поскольку зависит от количества присутствующего органического материала.

Сероводород считается высокотоксичным веществом для аэробных организмов. Его действие связывают с нарушениями дыхательной функции, с ограничением переноса O_2 и с ингибированием цитохром *c*-оксидазы, что препятствует аэробному пути производства энергии. Полагают, что водные позвоночные особо уязвимы к физиологическим эффектам H_2S из-за низкого кровяного давления и потенциально повышенного воздействия сероводорода из окружающей водной среды (Olson,

2005). Вместе с тем более 20 лет назад кроме токсической функции сероводорода были выявлены свойства H_2S как сигнальной молекулы (Abe, Kimura, 1996; Kimura, 2012, 2015), которая образуется эндогенно и способна легко проникать через клеточную мембрану.

Рыбообразные и рыбы являются древнейшими группами позвоночных животных, которым удалось за 450–560 млн лет своей истории сохранить практически в неизменном виде многие физиологические механизмы. Некоторые органы бесчелюстных рыбообразных и рыб являются непосредственными “предшественниками”/аналогами более сложных анатомических структур млекопитающих, причем онтогенез современного человека зачастую сопровождается разнообразными “поломками” исходных физиологических механизмов. Исследование функции H_2S у бесчелюстных рыбообразных и челюстных рыб — самых древних представителей позвоночных — позволяет оценить механизмы приспособления/противодействия H_2S как фактору среды, а также его роль в физиологических процессах в условиях низкого напряжения кислорода, характерного для водной среды обитания, что актуально не только в эволюционном, но и в клиническом аспекте.

Биохимия сероводорода

Как сказано выше, H_2S оценивают как биологически значимую сигнальную молекулу и называют третьим газотрансмиттером наряду с моно-

оксидами азота (NO) и углерода (CO) (Wang, 2012; Perry, Tzaneva, 2016). В качестве потенциального газотрансмиттера H_2S должен соответствовать нескольким критериям, в том числе обладать способностью стимулировать определенные эффекторные системы, синтезироваться/высвобождаться в ответ на физиологически значимые стимулы и вызывать биологические ответы при физиологических концентрациях (Olson, 2009).

Практически все эффекты экзогенно вводимого H_2S отмечены при его концентрации от 10 до 1000 мкмоль/л (Olson, 2009). Растворенный в биологических жидкостях H_2S является слабой кислотой и в растворе существует в виде диссоциированных ионов: $H_2S \leftrightarrow HS^- + H^+ \leftrightarrow S^{2-} + H^+$. Зачастую для удобства эти химические формы сероводорода обозначают как H_2S и называют сульфидами или общими свободными сульфидами (Olson, 2009). Концентрация сульфидов в спинно-мозговой жидкости (СМЖ), крови и тканях составляет от 10 мкмоль/л до нескольких сотен. “Эндогенный” H_2S синтезируется преимущественно из аминокислоты L-цистеина и/или гомоцистеина. Синтез H_2S осуществляется во многих тканях организма двумя цитозольными ферментами: цистатионин β -синтазой (ЦБС) и цистатионин γ -лиазой (ЦГЛ). Данные ферменты обнаружены также в организме рыб (Olson et al., 2008b; Perry et al., 2009). У млекопитающих относительный вклад ЦБС и ЦГЛ в производство H_2S является тканеспецифическим (Kamoun, 2004). Например, ЦБС преобладает в мозге, в то время как в сердечно-сосудистой системе основным производителем H_2S является ЦГЛ. В тканях мозга синтез H_2S также может катализировать митохондриальная 3-меркаптопируват сульфур-трансфераза (3-МПСТ) из 3-меркаптопирувата (3-МП), который является продуктом воздействия цистеин-аминотрансферазы (ЦАТ) на цистеин- и α -кетоглутарат (Kimura, 2012).

Существуют механизмы, благодаря которым сульфиды в живом организме обратимо связываются с молекулами других веществ, а затем высвобождаются, что может служить способом хранения либо транспортировки H_2S в менее лабильном негасовом состоянии. Концентрации активных форм сероводорода напрямую связывают со скоростью продукции и метаболизма H_2S , со способами хранения H_2S при его связывании в форме сульфановой серы (в сульфанах атомы двухвалентной серы связаны с другими атомами серы, образуя дисульфидные соединения) и последующего высвобождения (Kimura, 2012). Сероводород метаболизируется митохондриями (МХ) с помощью окисляющих его ферментов (Hildebrandt, Grieshaber, 2008; Olson et al., 2012). На первом этапе этот процесс катализируется мембраносвязанной сульфид:хинон-оксиредуктазой, которая окисляет H_2S до персуль-

фида. В присутствии O_2 и воды другой фермент – серная диоксигеназа – окисляет персульфид до сульфида, который с помощью сульфур-трансферазы соединяется с другой молекулой персульфида для производства тиосульфата. Было установлено, что способностью окислять H_2S обладает также фермент антиоксидантной защиты СОД (Olson et al., 2018). Кроме этого, как и СО, сероводород может удаляться из организма рыб посредством его диффузии через жабры и другие проницаемые поверхности тела.

Токсикологический профиль сероводорода

Известно, что токсические эффекты H_2S проявляются во всех группах аэробных животных. Было показано, что сульфиды способны связываться с цитохром с-оксидазой (ЦХО), терминальным комплексом дыхательной цепи митохондрий, затрудняя синтез АТФ (Torrans, Clemens, 1982; Cooper, Brown, 2008). При экспозиции канального сомика *Ictalurus punctatus* к 0.5 мл/л H_2S было выявлено снижение активности ЦХО в тканях мозга и жабр на 40 и 74% соответственно (Torrans, Clemens, 1982). При последующем выдерживании канального сомика в чистой воде половина исходной активности ЦХО в клетках мозга достигалась спустя 6 ч (Torrans, Clemens, 1982). Показано, что изменение активности ЦХО является более значимым биомаркером тканевой чувствительности к H_2S , чем концентрация образующихся в тканях сульфидов (Dogmann et al., 2002). Соединяясь с порфириносодержащими белками гемоглобином и миоглобином, H_2S образует сульфгемоглобин и сульфмиоглобин, которые перестают выполнять свои основные функции – транспортирование и связывание O_2 (Bagarinao, 1992; Grieshaber, Völkel, 1998). Подобный эффект H_2S достигался за счет нарушения обратимого связывания O_2 ферро-порфириновыми группами этих гемопротеидов. Кроме того, сероводород обладает потенциальной возможностью ингибировать экспрессию транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией (*hypoxic inducible factor, HIF*), который регулирует интенсивность тканевых реакций при гипоксии, а также препятствует накоплению белка HIF-1 α (Wu et al., 2012). Установлено, что при концентрации H_2S около 0.4 мкМ у рыб наблюдались выраженное снижение скорости роста, уменьшение выживаемости и некротические проявления (Bagarinao, 1992). Вместе с тем следует отметить, что полумлетальная концентрации сульфидов (LC_{50}) у рыб имеет существенную видовую вариабельность, которая напрямую зависит от температуры, содержания кислорода и pH водной среды (Affonso, Rantin, 2005). По-видимому, высокая концентрация потенциально токсичных сульфидов в воде природных водоемов ограничивает и кормовую базу

рыб (Riesch et al., 2010). В то же время физиологическая детоксикация сульфидов в организме рыб требует больших затрат полученных ими ресурсов, следствием этого может быть снижение плодовитости рыб, отмеченное у обитателей озер с естественным высоким содержанием сульфидов (Riesch et al., 2010). К настоящему времени наряду с данными о токсическом действии сероводорода накоплен существенный объем информации об участии H_2S в физиологических процессах представителей бесчелюстных рыбообразных и рыб.

Морфологические и поведенческие приспособления рыб к обитанию в среде с повышенным содержанием H_2S

Сероводородные источники на юге Мексики, связанные с вулканической деятельностью и характеризующиеся высоким содержанием H_2S , заселены видами рыб семейства Poeciliidae, которые отличаются специфической формой тела и морфологией жаберного аппарата (Tobler et al., 2008, 2011). Респираторная адаптация является ключевым моментом выживания в окружении H_2S , когда требуется дополнительное количество O_2 для детоксикации сероводорода; в то же время доступность кислорода ограничена из-за спонтанных реакций O_2 и H_2S в водном растворе (Chen, Morris, 1972). *Poecilia mexicana* и *P. sulphuraria* являются эндемичными видами сероводородных источников Мексики. Обнаружены приспособительные реакции этих видов рыб: более высокая степень переносимости H_2S , увеличенная поверхность жабр и дыхание в верхнем слое воды, более насыщенном O_2 . Аналогичная стратегия дыхания в верхнем слое воды обнаружена у факультативно O_2 -дышащего бронированного сома *Hoplosternum littorale* — обитателя мелководных рек бассейна р. Амазонка с застойной водой, богатой сероводородом (Brauner et al., 1995). Этот вид демонстрирует высокую толерантность к кислотности и содержанию сульфидов в воде. Отмечено, что *H. littorale* дополнительно поглощает атмосферный воздух, используя кишечник как вспомогательный орган для дыхания (Affonso et al., 1998), поскольку вынужден выдерживать периодическое воздействие воды, содержащей до 50 мкМ H_2S . При достижении максимально переносимого уровня содержания сульфидов сом начинает непрерывно выпрыгивать из воды, что указывает на необходимость дыхания воздухом для дальнейшего выживания. Особенности физиологической стратегии выживания *H. littorale* в среде с повышенным уровнем H_2S не изучены в полном объеме.

Эффекты гипоксии в гладкомышечных клетках сосудов

Выше отмечено, что вода является средой обитания с низким напряжением кислорода. Изменение P_wO_2 и дефицит O_2 (гипоксия) существенно влияют на ряд физиологических процессов. Известно, что гипоксия оказывает глубокое и двойственное действие на гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС), затрагивая кровоснабжение тканей. В системных сосудах гипоксия вызывает вазодилатацию (ГВД) и приводит кровоснабжение в соответствие с метаболическим запросом. Предполагается, что ГВД осуществляется на уровне ГМКС через механизм, базирующийся на АТФ-зависимых калиевых каналах, которые закрываются при увеличении соотношения АДФ и АТФ (Olson et al., 2001). Следствием закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов являются гиперполяризация мембраны и расслабление ГМКС; в свою очередь, результирующая вазодилатация восстанавливает доставку кислорода к тканям. Одновременно гипоксия может вызывать парадоксальную вазоконстрикцию (ГВК) в сосудах легких, которая опосредуется как эндотелиальными факторами, так и прямым сокращением гладкой мускулатуры сосудов, приводя к оптимальному соотношению перфузии и вентиляции, а также уменьшая приток крови к невентилируемым альвеолам.

Исследование воздействия уровня O_2 в сосудах сохранившихся до наших дней древнейших представителей бесчелюстных новозеландской *Eptatretus cirrhatus* и тихоокеанской *E. stoutii* миксин, а также морской миноги *Petromyzon marinus* показало, что сосуды этих рыбообразных проявляли монофазный O_2 -зависимый характер ГВК, который не зависел от высвобождаемых эндотелием факторов и осуществлялся без привлечения K_{ATP} -зависимых каналов (Olson et al., 2001). Кроме этого, у бесчелюстных ГВК не зависела от продуктов активности липоксигеназы, циклооксигеназы и цитохрома P450 либо α -адренергических, мускариновых, никотиновых, пуринаргических и серотонинергических рецепторов (Olson et al., 2001). Снижение напряжения кислорода приводило к расслаблению ГМКС преджаберных артерий (вентральная аорта, афферентные жаберные артерии) у всех исследуемых видов; в то же время при гипоксии системные сосуды (дорсальная аорта, эфферентные жаберные артерии), напротив, сокращались. Таким образом, вазоконстрикция (ВК) является внутренней функцией системных сосудов циклотом и свидетельствует о том, что ГВК была реакцией ГМКС еще во времена происхождения позвоночных (Olson et al., 2001). По-видимому, следует предполагать прямое подобие между ГВК системных сосудов циклотом и легочных сосудов млекопитающих (Olson et al., 2001).

Установлено, что среди представителей костных рыб гипоксия способствовала расслаблению системных артерий *in vivo* у радужной форели *Oncorhynchus mykiss* (Smith et al., 2001), а также констрикции жаберных сосудов у форели (Sundin, Nilsson, 1997) и трески *Gadus morhua* (Sundin, 1995).

Физиологическое значение вазоконстрикции в системных сосудах циклостом при гипоксии

Физиологическое значение ГВК в легких млекопитающих, заключающееся в сведении к минимуму перфузии легких у плода и в предотвращении неравномерности вентиляции/перфузии у взрослого человека, подтверждено экспериментально. Однако физиологическая цель ГВК в системных сосудах циклостом неочевидна и не исследована. Возможно, ГВК уменьшает перфузию системных тканей, тем самым поддерживая жизненно важные органы (сердце и мозг) аналогично рефлексу ныряльщика у млекопитающих (Olson et al., 2001). ГВК в крупных сосудах может частично компенсировать ГВД повышением системного сопротивления сосудов и таким образом защищать от гипотензивного циркуляторного коллапса.

Показано, что у представителей обоих классов бесчелюстных миксин и миног (Muxini, Petromyzontida) при гипоксии сокращались системные постжаберные сосуды, в то время как преджаберные артерии расширялись. Поскольку рыбообразные этих двух таксонов относятся к живым представителям древнейших позвоночных, вполне вероятно, что ГВК является филогенетически древним атрибутом функционирования сердечно-сосудистой системы, а физиологические преимущества были получены путем ограничения экспрессии ГВК в конкретных сосудах (Olson et al., 2001). Можно предположить, что ГВК как древний ответ на гипоксию является фундаментальным процессом, который в ходе эволюции изменялся двумя способами. У высших позвоночных животных ГВК сначала была связана только с органами дыхания, а позднее была дополнена вторичными регуляторными механизмами, которые напрямую опосредовались эндотелием или нейронами.

Сходство эффектов гипоксии и H₂S в сосудистом русле

Было замечено, что гипоксия и H₂S вызывали сходные, если не идентичные, физиологические ответы в разных сосудах независимо от того, каким был ответ: монофазным — сокращение (констрикция), релаксация (дилатация) или многофазным — констрикция—дилатация—констрикция (Olson et al., 2006). Так, экспозиция к острой гипоксии и H₂S сопровождалась вазоконстрикцией в сосудах жабр форели *O. mykiss* (Skovgaard, Olson, 2012) и в аорте

морской миноги *P. marinus* (Olson et al., 2006). В то же время блокада ЦБС и ЦГЛ (ферментов синтеза H₂S) отменяла характерную реакцию ГМКС при гипоксической стимуляции в виде ГВК (Skovgaard, Olson, 2012). Одновременно блокада комплексов дыхательной цепи митохондрий ГМКС упраздняла ГВК под воздействием как гипоксии, так и H₂S. Было установлено, что глутатион (антиоксидант и скавенджер супероксид-аниона) ослаблял ГВК в ответ на снижение PO₂ и H₂S. Повидимому, ГВК в сосудах жабр опосредуется H₂S, действие которого связывают со стимуляцией продукции супероксида в дыхательной цепи митохондрий и с последующим преобразованием в H₂O₂ — сигнальную молекулу в процессе ГВК. Результаты воздействия гипоксии и H₂S на сосуды кажутся конкурентными, так как в присутствии одного стимула сосудистые реакции на второй стимул значительно уменьшались или ингибировались. Активность H₂S в физиологически значимых концентрациях, его синтез в ГМКС ферментами, блокада ГВК и ГВД частично или полностью посредством ингибирования синтеза H₂S, усиление реакции на гипоксию при добавлении цистеина (предшественника синтеза H₂S) — критерии, согласно которым H₂S можно считать биологически релевантным газотрансмиттером на уровне сосудов (Olson, 2005; Olson et al., 2006).

Взаимосвязь гипоксической вазоконстрикции и синтеза H₂S

Цистеин, биохимический предшественник сероводорода, увеличивал ГВК при более низких концентрациях, что указывает на рост тканевой продукции H₂S (Olson et al., 2006). Дальнейшее повышение концентрации цистеина необъяснимо уменьшало ГВК в дорсальной аорте миноги *P. marinus*, что могло быть следствием ингибирующего действия цистеина на продукцию H₂S по принципу обратной связи. Влияние ингибиторов синтеза сероводорода на ГВК является дополнительным свидетельством передачи сигналов посредством H₂S в реакциях ГМКС на гипоксию. Ингибитор ЦБС аминоксидиоуксидат (АОА) полностью блокировал ГВК в аортах миксины, тогда как ингибитор ЦГЛ пропаргилглицин (PPG) в этой ситуации был неэффективен, что свидетельствовало о зависимости наблюдаемой ГВК от синтеза H₂S с помощью ЦБС. Данный факт демонстрирует некоторое отличие сосудов бесчелюстных от системных сосудов млекопитающих, где ЦГЛ, но не ЦБС, катализирует продукцию H₂S (Hosoki et al., 1997; Zhao et al., 2003). Интересно отметить, что у форели *O. mykiss* сероводород вызывал трехфазную реакцию сосудов в виде дилатации—констрикции—дилатации (Dombkowski et al., 2004), которые, вероятно, обладают как

ЦБС, так и ЦГЛ. Данные исследования подтверждают гипотезу о роли H_2S как сосудистого O_2 -сенсора и дают дополнительные доказательства того, как разные ферменты для производства сероводорода (ЦБС и ЦГЛ) могут опосредовать ГВК и ГВД в разных сосудах.

Вазоактивность H_2S в разных классах бесчелюстных рыбообразных и рыб

Вазоактивность сероводорода исследовали у представителей разных классов бесчелюстных рыбообразных и рыб (Dombkowski et al., 2005), чтобы определить, является ли H_2S универсально активным в отношении ГМКС, и идентифицировать филогенетические и/или экологические тенденции физиологических реакций с участием H_2S . Тестируя системные и жаберные артерии тихоокеанской миксины *E. stoutii*, морской миноги *P. marinus* и песочной акулы *Carcharhinus plumbeus*, в качестве источника H_2S использовали гидросульфид натрия – NaHS (Dombkowski et al., 2005). Было показано, что NaHS опосредовал дозозависимое расслабление дорсальной аорты тихоокеанской миксины и одновременно дозозависимое сокращение дорсальной аорты морской миноги. Кроме этого, введение NaHS сопровождалось пороговым расслаблением дорсальной аорты и афферентной жаберной артерии акулы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что H_2S является филогенетически древним и многосторонним вазорегуляторным агентом, который, по-видимому, разнонаправленно используется в соответствии с потребностями отдельных органов и имеет видоспецифические особенности при удовлетворении гомеостатических запросов. Очевидно, можно утверждать, что дилатация и констрикция сосудов возникли практически одновременно в процессе эволюции позвоночных, поскольку реакции представителей двух классов бесчелюстных в данном исследовании существенно различались.

Предполагаемая модель участия H_2S в механизмах вазодилатации и вазоконстрикции под действием гипоксии

Модель, предполагающая участие метаболизма H_2S в процессах O_2 -рецепции и/или сигнальной трансдукции сосудов, включает в себя процессы ГВК и ГВД у позвоночных (Olson, 2008). Данная модель базируется на предположении о существовании баланса между продуцированием H_2S тканью сосудов и его инактивацией при последующем окислении, что обеспечивает простой и быстрый физиологический механизм, который связывает концентрацию вазоактивной молекулы непосредственно с P_wO_2 . Предлагаемая модель (Olson, 2008; Olson et al., 2008a) поддерживается

тем фактом, что реакции сосудов широкого спектра (констрикция, дилатация или многофазные реакции) на гипоксию и H_2S практически идентичны, а H_2S конститутивно продуцируется в ГМКС. Кроме этого, добавление цистеина – метаболического предшественника сероводорода – усиливает ГВК, а блокаторы синтеза H_2S препятствуют экспрессии ГВК и ГВД (Olson et al., 2008a).

Метаболизм H_2S может служить “кислородным сенсором” в ГМКС позвоночных; предварительные данные свидетельствуют о том, что он имеет сходные проявления активности в жаберных хеморецепторах (Olson et al., 2006; Olson, 2013). В предполагаемом механизме клеточная концентрация H_2S определяется простым балансом между образованием конститутивного сероводорода в цитоплазме и окислением H_2S в митохондриях. Когда уровень кислорода в тканях падает, скорость окисления H_2S снижается и концентрация биологически активного H_2S увеличивается.

Участие H_2S в секреции катехоламинов при острой гипоксии

У рыб, как и у других позвоночных, во время острого стресса (острая адренергическая реакция на стресс) происходит выделение катехоламинов (КА) в циркуляторное русло, что направлено на оптимизацию физиологических функций, включая транспорт кислорода кровью. Установлено, что H_2S непосредственно принимал участие в высвобождении КА из хромаффинных клеток в ответ на снижение P_wO_2 (Perry et al., 2009). Было показано, что у радужной форели *O. mykiss* при острой гипоксии ($P_wO_2 = 35$ мм рт. ст.) уровень H_2S в плазме крови повышался одновременно с повышением концентрации КА, циркулирующих в кровеносном русле. Ткани, обогащенные хромаффинными клетками (ЗКВ – задней кардинальной вены и передней части почек), синтезировали H_2S *in vitro* при инкубации в присутствии L-цистеина. Блокатор фермента синтеза ЦБС АОА приводил к ликвидации продукции H_2S . В исследованных тканях с хромаффинными клетками было выявлено наличие мРНК обоих ферментов синтеза H_2S – ЦБС и ЦГЛ. Перфузия упомянутых тканей агонистом ацетилхолина карбахолом или KCl (вызывает деполяризацию) способствовала высвобождению КА без изменения уровня H_2S . Одновременное добавление H_2S в перфузат сопровождалось интенсивным высвобождением КА. Предполагается, что H_2S способен напрямую вызывать секрецию КА с помощью механизма, базирующегося на деполяризации мембран и Ca^{2+} -зависимом экзоцитозе. У форели, как и у других видов костных рыб, хромаффинные клетки располагаются вблизи эндотелиальных и гладкомышечных

клеток сосудов ЗКВ, каждый из которых является вероятным локусом производства H_2S . Чтобы установить важность опосредуемой H_2S секреции КА по сравнению с другими агентами, высвобождаемыми при возбуждении нейронов ЗКВ, в хромаффинных клетках предварительно ингибировали ЦБС, ответственную за синтез сероводорода в ЗКВ. Неудивительно, что предварительная обработка перфузируемого препарата ЗКВ с помощью АОА не оказывала влияния на секрецию КА. По-видимому, ЦГЛ не участвует в образовании H_2S в гомогенатах ЗКВ, однако возможно, что сероводород, обнаруженный в выходящем перфузате, мог быть получен из тканей, отличных от ЗКВ, но связанных в производстве H_2S с ЦГЛ. Вместе с тем участие ЦГЛ в высвобождении КА представляется маловероятным, поскольку добавление ингибитора ЦГЛ PPG к перфузату также не влияло на секрецию КА, вызванную электрическим импульсом.

Таким образом, показано, что участие H_2S в секреции КА из хромаффинных клеток рыб обеспечивает дополнительный контроль деятельности сердечно-сосудистой системы, косвенно включающий циркулирующие КА. Очевидно, необходима дальнейшая оценка относительной важности действия H_2S (по сравнению с другими существующими механизмами) в секреции КА во время острого стресса.

Участие H_2S в регуляции дыхания

Известно, что способность контролировать и обнаруживать изменения уровня PO_2 имеет решающее значение для выживания позвоночных животных, в частности, для видов, обычно существующих в среде с пониженным содержанием и колебанием уровня O_2 . Способность поддерживать или максимизировать доставку O_2 в ткани зависит от интегрированного каскада кардиореспираторных рефлексов, которые запускаются O_2 -чувствительными хеморецепторами.

Один из гипотетических механизмов, объясняющих H_2S -опосредованный мониторинг уровня PO_2 , включает в себя изменение баланса между образованием H_2S из цистеина ферментами ЦБС и/или ЦГЛ и его окислительной деградацией (Olson, 2012; Olson et al., 2012). В нормальных условиях H_2S окисляется в митохондриях до сульфита (SO_3^{2-}) и сульфата (SO_4^{2-}). Однако в гипоксических условиях митохондрии не могут полностью окислять образующийся H_2S , который накапливается в клетке (Olson et al., 2012). Альтернативный механизм для объяснения того, как H_2S опосредует определение уровня O_2 , включает гемоксигеназу (Prabhakar, 2013). При нормоксии гемоксигеназа генерирует CO, который ингибирует ЦГЛ, таким образом снижая продукцию H_2S . В условиях ги-

поксии происходит уменьшение генерации CO с помощью гемоксигеназы, таким образом устраняется ингибирование ЦГЛ и увеличивается производство H_2S . Было предложено несколько путей, с помощью которых H_2S может влиять на уровень PO_2 : закрытие K^+ -каналов, активация NADPH-оксидазы, увеличение продукции активных форм кислорода и/или митохондриальное разобщение (Buckler, Vaughan-Jones, 1998; Olson, 2008; Buckler, 2012).

Рыбы вида *Danio rerio* являются отличной моделью, которая позволяет изучать процессы O_2 -рецепции, особенно в O_2 -чувствительных нейроэпителиальных клетках (НЭК) жабр, и, в частности, производить геномные манипуляции при полном секвенировании/аннотировании генома и отработанной методике выделения и культивирования НЭК (Jonz et al., 2004). При изучении влияния донора сероводорода Na_2S на дыхательные процессы у взрослых и личинок рыб рода *Danio* было установлено дозозависимое увеличение вентиляции, вызванное диссоциацией Na_2S , напоминающее гипоксический вентиляторный ответ. В отличие от форели (Olson et al., 2008b; Porteus et al., 2014), у *D. rerio* в ответ на экспозицию к Na_2S повышалась частота дыхания, а не амплитуда. Причем у этого вида наблюдалось отчетливое дозозависимое повышение частоты дыхания в ответ на H_2S , который получали путем диссоциации Na_2S (Porteus et al., 2014). Различные стратегии гипервентиляции у разных видов рыб, вероятно, связаны с различиями физиологических реакций на P_wO_2 , поскольку форель реагировала на гипоксию преобладающим увеличением амплитуды дыхания, тогда как у *D. rerio* наблюдался более выраженный прирост частоты дыхания (Perry et al., 2009). В целом H_2S в качестве газотрансмиттера вызывал увеличение вентиляции, которое аналогично респираторной реакции при гипоксии как у форели, так и у *D. rerio*, что указывает на сходство эффектов H_2S и гипоксии у разных видов рыб. Однако у голубой трески *Parapercis colias* при экспозиции к H_2S было зарегистрировано существенное снижение частоты дыхания и потребления O_2 (Forgan, Forster, 2010). В то же время бронированный сом *H. littorale* реагировал на повышенное содержание сульфидов в воде увеличением частоты дыхания до 38–42 дыхательных движений в час (Brauner et al., 1995), что существенно выше показателей дыхания при гипоксии.

Фармакологическое ингибирование/“выключение” двух ферментов синтеза H_2S (ЦБС и ЦГЛ) посредством АОА и PPG сопровождалось отменой либо притуплением респираторных реакций у взрослых особей *D. rerio* (Porteus et al., 2014). Применение Na_2S позволило, по крайней мере частично, восстановить дыхательную реакцию на гипоксию.

У личинок *D. rerio* выключение генов ЦБС и ЦГЛ приводило к летальным последствиям в течение 24 ч, что подтверждало важность участия H_2S в поддержании жизненных функций животных.

Функция H_2S в O_2 -хеморецепторах жабр

Отдельные НЭК, выполняющие функцию O_2 -рецепторов, расположены на поверхности жаберных филламентов и оробранхиальной полости рыб. У такого чувствительного к гипоксии вида рыб, как форель, НЭК инициировали рефлекторную брадикардию, а также увеличивали скорость и амплитуду вентиляции, когда P_wO_2 снижалось до 75–100 мм рт. ст. (Reid, Perry, 2003). У некоторых рыб (например, форели) НЭК преимущественно располагаются на первой жаберной дуге и являются гомологом каротидного тела млекопитающих; у других видов рыб НЭК более равномерно распределены по жабрам и встречаются даже в оробранхиальной полости (Gilmour, Perry, 2007; Milsom, Burslem, 2007).

Предполагается, что H_2S выполняет функцию молекулярного O_2 -сенсора в НЭК, обеспечивая запуск кардиореспираторных реакций при гипоксии. Для изучения роли H_2S в НЭК в качестве объекта исследования рыбы *O. mykiss* и *D. rerio* были выбраны по ряду причин: кардиореспираторный контроль у рыб проявляет более тесную связь со средовой гипоксией, чем у млекопитающих; первая пара жаберных дуг является местом локализации O_2 -хеморецепторов форели и доступна для экспериментальных манипуляций (Olson et al., 2008b).

Интрабуккальное введение H_2S у форели сопровождалось выраженной брадикардией, учащением дыхания и увеличением амплитуды дыхательных экскурсий аналогично таковым при экспозиции к гипоксии. При удалении первых жаберных дуг у форели существенно снижался эффект воздействия H_2S на частоту сердечных сокращений в соответствии с представлениями о расположении O_2 -хеморецепторов на первой жаберной дуге у этого вида. Было показано, что ткани жабр, как и другие органы и ткани, содержат ЦБС и ЦГЛ, следовательно, способны к синтезу “собственного” H_2S . Диссоциированные НЭК взрослой особи *D. rerio* экспрессировали как ЦБС, так и ЦГЛ (Porteus et al., 2014), что согласовывалось с экспрессией мРНК ЦБС и ЦГЛ в жабрах форели (Olson et al., 2008b). Полученный результат еще раз показал, что биосинтетические ферменты H_2S присутствуют не только в жабрах, но и непосредственно в НЭК. Сероводород синтезировался из цистеина в тканях первой жаберной дуги форели, причем продукция H_2S подавлялась при снижении PO_2 (Olson et al., 2008b). Точный локус производ-

ства H_2S в жабрах неизвестен, поскольку невозможно напрямую измерить уровень продукции H_2S в самих НЭК. Однако, поскольку H_2S способен легко диффундировать через клеточные мембраны, соседние не-НЭК клетки также могут способствовать “срабатыванию” O_2 -чувствительного механизма восприятия и передачи сигнала. Было установлено, что гипоксия и H_2S в равной мере вызывали деполяризацию НЭК у *D. rerio* (Porteus et al., 2014). В совокупности полученные результаты согласуются с представлениями о том, что гипоксия и H_2S действуют через аналогичные, если не общие, пути в O_2 -хеморецепторах рыб (Porteus et al., 2014). Очевидно, метаболизм H_2S может выступать в качестве своеобразного датчика PO_2 в НЭК.

Добавление Na_2S к среде с диссоциированными НЭК *D. rerio* также сопровождалось увеличением $[Ca^{2+}]_i$ (Porteus et al., 2014), что подтверждает предположение об участии H_2S в опосредуемом ионами Ca^{2+} высвобождении нейромедиаторов из упомянутых клеток.

Существует два предполагаемых механизма, согласно которым H_2S участвует в O_2 -рецепции (Perry et al., 2016). Первый механизм скорее всего универсален и включает в себя H_2S , получаемый из цистеина или гомоцистеина при помощи ферментов синтеза. При нормоксии H_2S окисляется в митохондриях (Olson, 2013), однако при гипоксии окисление H_2S в митохондриях замедляется и сероводород накапливается в цитозоле (Olson, 2008, 2012). Второй механизм был предложен для хеморецепторов млекопитающих и включает в себя взаимодействие гемоксигеназы-2 (HO-2) с ЦГЛ (Prabhakar, 2013). При нормальном PO_2 HO-2 генерирует CO, который ингибирует активность ЦГЛ, в свою очередь уменьшая образование H_2S . При снижении PO_2 образование CO снижается, так как его синтез посредством HO-2 нуждается в кислороде. Таким образом, при гипоксии образуется меньше CO, следовательно, ЦГЛ уже не ингибируется и может синтезировать большее количество H_2S из цистеина. В отличие от ЦГЛ, прямое ингибирующее действие CO на ЦБС не показано. Оба этих механизма предполагают увеличение H_2S во время гипоксии. Считается, что в механизмах O_2 -хеморецепции у млекопитающих H_2S ингибирует K^+ -каналы и, таким образом, способствует увеличению $[Ca^{2+}]_i$ после активации потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов (Telezhkin et al., 2010; Buckler, 2012). Прирост $[Ca^{2+}]_i$ способствует как мобилизации секреторных везикул, так и последующему экзоцитозу нейротрансмиттеров в соответствующих структурах. Трансдукция гипоксического стимула в НЭК жабр также включает в себя K^+ -каналы плазматической мембраны, которые связаны с поддержанием ее проницаемости к

ионам K^+ и обуславливают величину мембранного потенциала (Jonz, 2013; Jonz et al., 2016). Очевидно, в процессы O_2 -трандукции в НЭК могут вовлекаться калиевые (КВ) каналы, подобные кислотно-чувствительным K^+ -каналам TASK-типа, которые играют важную роль в O_2 -хемотрансдукции в каротидных телах млекопитающих. У *D. rerio* ингибирование K^+ -каналов при гипоксии обеспечивало проницаемость мембраны для ионов K^+ , что сопровождалось ее деполяризацией и, предположительно, кратковременным повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} вследствие активации потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов. В свою очередь, повышение внутриклеточного содержания Ca^{2+} должно инициировать нейросекрецию и активацию постсинаптических нейронов для включения вегетативных рефлексов.

Потенциальная токсичность H_2S при экспозиции к среде с сульфидами

Известно, что сульфиды в токсичных концентрациях могут накапливаться в водных средах в условиях, когда органические материалы разлагаются при ограничении доступа O_2 (Völkel, Berenbrink, 2000). Причем в пресноводных системах концентрации сульфидов обычно ниже, чем в морской среде. В морских отложениях сульфиды достаточно активно производятся в результате бактериального окисления сульфатов. Животные, обитающие в приливной зоне или засоленных водоемах, часто подвергаются воздействию значительных концентраций сульфидов (Bagarinao, 1992). При высоком содержании сульфидов в осадочных отложениях концентрация сульфидов в толще воды может достигать значительных величин, что оказывает влияние на физиологию рыб, живущих на мелководье вдоль побережья (Bagarinao, 1992). Потенциальная токсичность сульфида обусловлена в основном ингибированием цитохром *c*-оксидазы и интерференцией с другими важными ферментами (Bagarinao, 1992).

Взаимодействие с белками крови, анаэробный метаболизм, определенная нечувствительность к сульфидам цитохром *c*-оксидазы и метгемоглобинемия являются основными механизмами, помогающими рыбам выдержать токсичность сульфидов (Torrans, Clemens, 1982; Bagarinao, Vetter, 1989, 1990, 1992, 1993). Однако необходимо признать, что до настоящего времени физиологические и биохимические реакции рыб на действие сульфидов не изучены в полной мере.

Участие гемоглобина в H_2S -резистентности рыб

Клеточные мембраны, как правило, обладают высокой проницаемостью для сульфидов, что позволяет им быстро проникать в жаберный эпителий рыб. Сульфиды, попавшие в кровь, могут

взаимодействовать с гемоглобином (Hb) путем образования нестабильного комплекса сульфгемоглобина (SHb), являющегося одним из механизмов детоксикации сульфидов со стороны крови (Smith et al., 1977; Torrans, Clemens, 1982; Völkel, Berenbrink, 2000; Affonso et al., 2002). Метгемоглобинемия (повышение процента насыщенного окисленным железом гемоглобина, МН) защищает цитохром *c*-оксидазу от действия сульфидов и от таких токсических соединений, как цианид и азид (Torrans, Clemens, 1982; Marino et al., 1997). В частности, у канального сомика *I. punctatus* под воздействием сульфидов регистрировали меньшую степень выраженности ингибирования цитохрома *c*-оксидазы на фоне высоких концентраций метгемоглобина (MetHb) (Torrans, Clemens, 1982). При образовании SHb функция Hb как переносчика кислорода нарушалась либо парализовалась. Конечным результатом является гипоксемия, подобная эффекту цианида или дефицита кислорода.

Для ответа на вопрос, может ли комплекс SHb способствовать отравлению сульфидами, исследовали образование SHb у H_2S -чувствительных рыб по сравнению с таковым у H_2S -устойчивых видов. Образование SHb в гемолизатах в существенном количестве наблюдали у чувствительной к сульфиду радужной форели *O. mykiss* и гораздо в меньшем количестве — в гемолизатах сульфид-толерантного обычного карпа *Cyprinus carpio* (Völkel, Berenbrink, 2000). Комплекс SHb был обнаружен не только в гемолизате, но и в эритроцитах исследованных рыб. Однако в эритроцитах карпа содержание SHb было минимальным и сатурация гемоглобина O_2 не страдала. Напротив, в эритроцитах радужной форели появлялось большое количество SHb (Völkel, Berenbrink, 2000; Völkel et al., 2001). Хотя образование SHb не играет значительную роль при острой интоксикации форели, сублетальные концентрации сульфидов, по-видимому, могут вызывать массовое образование SHb при условии, что рыбы подвергаются воздействию низких концентраций сульфида в течение длительного периода (Völkel, Berenbrink, 2000).

Обитатели болот в приливной зоне, такие как калифорнийский фундулос *Fundulus parvipinnis* и удивительный гиллихит *Gillichthys mirabilis*, вынужденно демонстрируют очень высокую степень толерантности к сульфидам (Bagarinao, Vetter, 1989). Однако обитатели открытого водного пространства вдоль побережья, в частности пестрый песчанник *Citharichthys stigmaeus*, обладают слабой переносимостью высокой концентрации сульфидов (Bagarinao, Vetter, 1990). Было показано, что Hb трех H_2S -толерантных видов рыб (обычный карп, калифорнийский фундулос, удивительный гиллихит) проявляли пониженную способность к образованию SHb (Bagarinao, Vetter, 1989, 1990, 1992, 1993; Völkel, Berenbrink, 2000). Напротив, Hb H_2S -чувствительной радужной форели обладал

большим сродством к сульфидам (Völkel, Berenbrink, 2000). По-видимому, низкая скорость образования SHb представляет собой специальный механизм адаптации рыб к среде обитания, богатой сульфидами.

Тамбаку *Colossoma macropomum* является одним из самых распространенных видов рыб в русле р. Амазонка. Он обитает в пойменных озерах и, как правило, подвергается временной гипоксии (или даже аноксии), что сопровождается образованием большого количества сульфидов в воде. Известно, что при гипоксии у тамбаку происходит набухание нижней губы, образующей воронку, которая может направлять более насыщенные кислородом поверхностные воды в рот и через жабры. Этот же адаптационный механизм отмечен у тамбаку в условиях высокой концентрации сульфидов в окружающей водной среде. Полагают, что тамбаку имеет выраженную толерантность к действию сульфидов по сравнению с таковой у других морских и пресноводных видов (Bagarinao, 1992). В эксперименте молодых тамбаку подвергали действию сульфидов и гипоксии в течение 12, 24, 48 и 96 ч (Affonso et al., 2002). Оказалось, что у тамбаку первые 12 ч экспозиции к сульфидам практически не влияли на гематокрит и концентрацию Hb.

В то же время на начальном этапе (после 12 ч) экспозиция к сульфидам у H_2S -резистентного бронированного сома *H. littorale* сопровождалась существенным снижением гематокрита, количества клеток крови и Hb (как маркеров среднего стресса) с последующим возвращением к контрольным значениям после 96 ч содержания в присутствии H_2S (Affonso et al., 1998). Уровень лактата в мышечной ткани, сердце и мозге *H. littorale*, за исключением параметров после 12 ч воздействия сульфидов, указывал, что эти ткани все еще имели возможность удовлетворить большую часть кислородного запроса. Хотя “воздушное” дыхание *H. littorale* должно было поддерживать постоянную подачу кислорода к тканям, увеличение концентрации лактата в крови через 48 ч воздействия сульфидов свидетельствовало о признаках активации гликолиза (Affonso et al., 1998).

Вместе с тем МН, по-видимому, не может рассматриваться как общий механизм детоксикации сульфидов в организме рыб, поскольку образование MetHb не было выявлено у H_2S -толерантного калифорнийского фундулюса *Fundulus parvipinnis* (Bagarinao, Vetter, 1992). Напротив, у тамбаку были обнаружены высокие концентрации MetHb , особенно после 48 ч экспозиции к среде с высоким содержанием сульфидов (Affonso et al., 2002). Приведенные данные могут свидетельствовать об окислении сульфидов кровью, однако МН, очевидно, все же является неспецифическим механизмом инактивации H_2S , поскольку аналогичные результаты были получены у рыб во время экспозиции к условиям гипоксии. Метгемоглобин при гипоксии

и на фоне действия сульфидов, по-видимому, должен снижать пропускную способность крови у тамбаку, косвенно препятствуя отравлению H_2S (Affonso et al., 2002).

Образование тиосульфатов как механизм H_2S -толерантности

Как отмечено выше, два вида обитателей болот в приливной зоне — калифорнийский фундулюс *F. parvipinnis* и удивительный гиллихит *G. mirabilis* — способны выживать при фатальных для других видов концентрациях сульфидов (Bagarinao, Vetter, 1989, 1993) за счет механизма детоксикации сульфидов путем их окисления до тиосульфата и его накопления в крови. Эти рыбы обладают высокой сульфид-окислительной активностью не только крови, но и тканей селезенки, почек, печени и жабр, что коррелировало с долей гема. Было установлено, что при экспозиции к сульфидам тиосульфат появлялся в тканях *F. parvipinnis* и *G. mirabilis* и накапливался в них до достаточно высокой концентрации (2 мкМ) при длительном содержании или при повышении уровня сульфидов в водной среде (Bagarinao, Vetter, 1989, 1993). Рыбы, которых не подвергали экспозиции к сульфидам, практически не накапливали тиосульфат, а уровень сульфидов в тканях рыб был минимальным даже при экспозиции к высоким концентрациям сульфидов. Воздействие 200 и 700 мкМ сульфида в течение нескольких дней вызывало у рыб значительное увеличение концентрации лактата, что указывало на переход к анаэробному гликолизу. Одновременно у калифорнийского фундулюса было отмечено увеличение гематокрита и концентрации Hb под воздействием сульфидов в течение первых двух часов экспозиции (Bagarinao, Vetter, 1993). Предполагается, что таким образом организм фундулюса может противостоять концентрации сульфидов, которая на два-три порядка выше, чем необходимо для “отравления” цитохром *c*-оксидазы (Bagarinao, Vetter, 1993). По-видимому, кровь сульфид-толерантных видов рыб, обладающая высокой H_2S -окислительной активностью и лишенная цитохром *c*-оксидазы, может действовать как краткосрочная первая линия защиты от токсического действия H_2S , минимизируя количество сульфидов, которое достигает жизненно важных органов (Bagarinao, Vetter, 1989). Второй основной линией защиты организма рыб, по-видимому, является окисление сульфидов в митохондриях.

Сопряжение процессов окисления сульфидов и синтеза АТФ

Установлено, что митохондрии клеток печени морского сульфид-толерантного хищника калифорнийского фундулюса *F. parvipinnis* способны синтезировать АТФ с участием сульфидов, выделяя при этом тиосульфат (Bagarinao, Vetter, 1990).

Низкая концентрация сульфидов (до 20 мкМ) стимулировала дыхание митохондрий, в то время как высокая концентрация сульфидов (50 мкМ) вызывала почти двукратное ингибирование транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий. Производство АТФ было максимальным приблизительно при 10 мкМ сульфида и ингибировалось при более высоком содержании этого соединения. Вместе с тем окисление сульфидов, по-видимому, является неэффективным путем для получения АТФ, приводящим к снижению выхода АТФ относительно эквивалента потребления кислорода. Митохондрии печени *H₂S*-чувствительного обитателя открытого моря *Citharichthys stigmataeus* обладали способностью к окислению сульфидов гораздо в меньшей степени. У калифорнийского фундулюса окисление сульфидов в концентрации до 20 мкМ происходило достаточно быстро, что считается достаточным для поддержания аэробного тканевого дыхания в условиях реальных концентраций сульфидов в морской воде (Bagarinao, Vetter, 1990).

Следует отметить, что окисление сульфидов, сопряженное с синтезом АТФ в митохондриях печени *F. parvipinnis*, является беспрецедентным событием для позвоночных животных, своего рода демонстрацией биохимической адаптации к сульфидам одного из обитателей моря (Bagarinao, Vetter, 1990).

Анаэробный и аэробный обмен в средах, обогащенных сульфидами

При экспозиции к сульфидам у тамбаку *S. macropotum* отмечали активацию анаэробного пути как следствие гипоксемии, вызванной токсическим эффектом *H₂S*, которая нарушала возможность нормального использования *O₂* клетками (Affonso et al., 2002). Результаты исследования гликогена тканей печени и мышц показали, что углеводы – это важный источник энергии при воздействии сульфидов для данного вида. Хотя многие токсические эффекты, вызванные сульфидами, являются косвенными ответами на внутреннюю (тканевую) гипоксию, результаты воздействия сульфидов и гипоксии на тамбаку отражали разницу в источниках энергии в каждой отдельной стрессовой ситуации (Affonso et al., 2002).

Физиологические реакции, вызванные сульфидами у тамбаку, напоминают физиологические реакции на стресс, обусловленные экологической гипоксией (Affonso et al., 2002). Активация анаэробного метаболизма может быть важной физиологической стратегией данного вида рыб в периоды воздействия сульфидов. Кроме этого, способность переносить *O₂* у тамбаку при экспозиции к сульфидам не ухудшалась с образованием SHb. Это подтверждает гипотезу о том, что сульфид-толерантные рыбы проявляют низкую восприимчивость к SHb. Однако следует учитывать,

что при тяжелой степени гипоксии в своей среде обитания тамбаку осуществляет дыхание с поверхностного слоя воды, что позволяет минимизировать эффекты воздействия гипоксии и сульфидов. Высокая сульфидная толерантность у тамбаку, по-видимому, связана с его высокой устойчивостью к гипоксии (Affonso et al., 2002).

Таким образом, можно предполагать, что виды с высокой резистентностью к гипоксии обычно отличаются высокой *H₂S*-переносимостью (Grieshaber, Völkel, 1998). Однако высокий анаэробный потенциал не может объяснить длительное выживание в среде с сульфидами (Völkel et al., 2001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты изучения физиологического эффекта сульфидов у представителей низших эволюционных ветвей бесчелюстных рыбообразных и челюстных рыб подтверждают положение о “древности” и релевантности сероводорода в качестве газотрансмиттера на уровне ряда тканей и органов. Очевидно, что образование “собственного” *H₂S*, легкость его проникновения через биологические барьеры и мембраны как не-синаптического агента межклеточной коммуникации, взаимодействие со средовым фактором гипоксии превращают *H₂S* в значимое звено в *O₂*-сенсорных механизмах. Следует также отметить, что полученные результаты укладываются в рамки идеи объемного модулятора, стимулирующего высвобождение классических медиаторов и оказывающего опосредованное воздействие на объекты-мишени (Wang, 2002). Потенциальное участие *H₂S* во внесинаптической диффузной передаче физиологических сигналов и пластической реорганизации синапсов может переключаться с видоспецифичностью и различиями его отдельных эффектов, а также с особенностями приспособления/преодоления последствий избыточного содержания сульфидов в водной среде на субклеточном и тканевом уровнях организации. Однозначное понимание всех моментов роли *H₂S*, возможно, даст ключ к пониманию его воздействия на жизненно важные процессы человеческого организма.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена на средства федерального бюджета по НИОКТР № АААА-А18-118021490093-4 “Функциональные, метаболические и токсикологические аспекты существования гидробионтов и их популяций в биотопах с различным физико-химическим режимом”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator // J. Neurosci. 1996. V. 16. P. 1066–1071.

- Affonso E.G., Polez V.L.P., Correa C.F. et al. Metabolic and blood responses of *Hoplosternum littorale* (Siluriformes, Callichthyidae) exposed to acute hydrogen sulfide // Proc. Int. Congr. Biol. Fish "Fish Response to Toxic Environments". Baltimore MD: Towson Univ. 1998. P. 153–167.
- Affonso E.G., Polez V.L.P., Correa C.F. et al. Blood parameters and metabolites in the teleost fish *Colossoma macropomum* exposed to sulfide or hypoxia // Comp. Biochem. Physiol., Part C: Toxicol. Pharmacol., 2002. V. 133. P. 375–382.
- Affonso E.G., Rantin F.T. Respiratory responses of the air-breathing fish *Hoplosternum littorale* to hypoxia and hydrogen sulfide // Comp. Biochem. Physiol., Part C: Toxicol. Pharmacol., 2005. V. 141. P. 275–280.
- Bagarinao T. Sulfide as an environmental factor and toxicant: tolerance and adaptations in aquatic organisms // Aquat. Toxicol. 1992. V. 24. P. 21–62.
- Bagarinao T., Vetter R.D. Sulfide tolerance and detoxification in shallow-water marine fishes // Mar. Biol. 1989. V. 103. P. 291–302.
- Bagarinao T., Vetter R.D. Oxidative detoxification of sulfide by mitochondria of the California killifish *Fundulus parvipinnis* and the speckled sanddab *Citharichthys stigmaeus* // J. Comp. Physiol., B. 1990. V. 160. P. 519–527.
- Bagarinao T., Vetter R.D. Sulfide-hemoglobin interactions in the sulfide-tolerant salt marsh resident, the California killifish *Fundulus parvipinnis* // J. Comp. Physiol., B. 1992. V. 162. P. 614–624.
- Bagarinao T., Vetter R.D. Sulphide tolerance and adaptation in the California killifish, *Fundulus parvipinnis*, a salt marsh resident // J. Fish Biol. 1993. V. 42. P. 729–748.
- Brauner C.J., Ballantyne C.L., Randall D.J., Val A.L. Air breathing in the armoured catfish (*Hoplosternum littorale*) as an adaptation to hypoxic, acidic, and hydrogen sulphide rich waters // Can. J. Zool. 1995. V. 73. P. 739–744.
- Buckler K.J. Effects of exogenous hydrogen sulphide on calcium signalling, background (TASK) K channel activity and mitochondrial function in chemoreceptor cells // Pflugers Arch. 2012. V. 463. P. 743–754.
- Buckler K.J., Vaughan-Jones R.D. Effects of mitochondrial uncouplers on intracellular calcium, pH and membrane potential in rat carotid body type I cells // J. Physiol. 1998. V. 513. P. 819–833.
- Chen K., Morris J. Kinetics of oxidation of aqueous sulfide by O₂ // Environ. Sci. Technol. 1972. V. 6. P. 529–537.
- Cooper C.E., Brown G.C. The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: chemical mechanism and physiological significance // J. Bioenerg. Biomembr. 2008. V. 40. P. 533–539.
- Dombkowski R.A., Russell M.J., Olson K.R. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout // Am. J. Physiol.: Regul., Integr. Comp. Physiol. 2004. V. 286. P. R678–R685.
- Dombkowski R.A., Russell M.J., Schulman A.A. et al. Vertebrate phylogeny of hydrogen sulfide vasoactivity // Am. J. Physiol.: Regul., Integr. Comp. Physiol. 2005. V. 288. P. R243–R252.
- Dorman D.C., Moulin F.J.M., McManus B.E. et al. Cytochrome oxidase inhibition induced by acute hydrogen sulfide inhalation: correlation with tissue sulfide concentrations in the rat brain, liver, lung, and nasal epithelium // Toxicological Sci. 2002. V. 65. P. 18–25.
- Forgan L.G., Forster M.E. Oxygen consumption, ventilation frequency and cytochrome c oxidase activity in blue cod (*Parapercis colias*) exposed to hydrogen sulphide or isoeugenol // Comp. Biochem. Physiol., Part C: Toxicol. Pharmacol. 2010. V. 151. № 1. P. 57–65.
- Gilmour K.M., Perry S.F. Branchial chemoreceptor regulation of cardiorespiratory function // Fish Physiol. 2007. V. 25. P. 97–151.
- Grieshaber M.K., Völkel S. Animal adaptations for tolerance and exploitation of poisonous sulfide // Annu. Rev. Physiol. 1998. V. 60. P. 33–53.
- Guidotti T.L. Hydrogen sulphide // Occup. Med. 1996. V. 46. P. 367–371.
- Hildebrandt T.M., Grieshaber M.K. Three enzymatic activities catalyze the oxidation of sulfide to thiosulfate in mammalian and invertebrate mitochondria // FEBS J. 2008. V. 275. P. 3352–3361.
- Hosoki R., Matsuki N., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997. V. 237. № 3. P. 527–531.
- Jonz M.G. Oxygen Sensing // The Physiology of Fishes. Boca Raton Fla.: CRC Press. V. 2013. P. 149–174.
- Jonz M.G., Buck L.T., Perry S.F. et al. Sensing and surviving hypoxia in vertebrates // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2016. V. 1365. P. 43–58.
- Jonz M.G., Fearon I.M., Nurse C.A. Neuroepithelial oxygen chemoreceptors of the zebrafish gill // J. Physiol. 2004. V. 560. P. 737–752.
- Kamoun P. Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals // Amino Acids. 2004. V. 26. P. 243–254.
- Kimura H. Metabolic turnover of hydrogen sulfide // Front. Physiol. 2012. V. 3. P. 1–3.
- Kimura H. Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules // Proc. Jpn. Acad., Ser. B. 2015. V. 91. № 4. P. 131–159.
- Marino M.T., Urquhart M.R., Sperry M.L. et al. Pharmacokinetics and kinetic-dynamic modelling of aminophenones as methaemoglobin formers // J. Pharm. Pharmacol. 1997. V. 49. P. 282–287.
- Milsom W.K., Bureson M.L. Peripheral arterial chemoreceptors and the evolution of the carotid body // Respir. Physiol. Neurobiol. 2007. V. 157. P. 4–11.
- Olson K.R. Vascular actions of hydrogen sulfide in non-mammalian vertebrates // Antioxid. Redox Signaling. 2005. V. 7. № 5–6. P. 804–812.
- Olson K.R. Hydrogen sulfide and oxygen sensing: implications in cardiorespiratory control // J. Exp. Biol. 2008. V. 211. P. 2727–2734.
- Olson K.R. Is hydrogen sulfide a circulating "gasotransmitter" in vertebrate blood? // Biochim. Biophys. Acta. 2009. V. 1787. P. 856–863.
- Olson K.R. Mitochondrial adaptations to utilize hydrogen sulfide for energy and signaling // J. Comp. Physiol., B. 2012. V. 182. P. 881–897.
- Olson K.R. Hydrogen sulfide as an oxygen sensor // Clin. Chem. Lab. Med. 2013. V. 51. № 3. P. 623–632.
- Olson K.R., Russell M.J., Forster M.E. Hypoxic vasoconstriction of cyclostome systemic vessels: the antecedent of hypoxic pulmonary vasoconstriction? // Am. J. Physiol.: Regul., Integr. Comp. Physiol. 2001. V. 280. P. R198–R206.
- Olson K.R., Dombkowski R.A., Russell M.J. et al. Hydrogen sulfide as an oxygen sensor/transducer in vertebrate hypoxic vasoconstriction and hypoxic vasodilation // J. Exp. Biol. 2006. V. 209. P. 4011–4023.
- Olson K.R., Forgan L.G., Dombkowski R.A. et al. Oxygen dependency of hydrogen sulfide-mediated vasoconstriction

- tion in cyclostome aortas // *J. Exp. Biol.* 2008a. V. 211. P. 2205–2213.
- Olson K.R., Healy M.J., Qin Z. *et al.* Hydrogen sulfide as an oxygen sensor in trout gill chemoreceptors // *Am. J. Physiol.: Regul., Integr. Comp. Physiol.* 2008b. V. 295. № 2. P. R669–R680.
- Olson K.R., Donald J.A., Dombkowski R.A., Perry S.F. Evolutionary and comparative aspects of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012. V. 184. P. 117–129.
- Olson K.R., Gao Y., Arif F. *et al.* Metabolism of hydrogen sulfide (H₂S) and production of reactive sulfur species (RSS) by superoxide dismutase // *Redox Biol.* 2018. V. 15. P. 74–85.
- Perry S.F., Kumai Y., Porteus C.S. *et al.* An emerging role for gasotransmitters in the control of breathing and ionic regulation in fish // *J. Comp. Physiol., B.* 2016. V. 186. № 2. P. 145–159.
- Perry S.F., McNeill B., Elia E. *et al.* Hydrogen sulfide stimulates catecholamine secretion in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // *Am. J. Physiol.: Regul., Integr. Comp. Physiol.* 2009. V. 296. P. R133–R140.
- Perry S.F., Tzaneva V. The sensing of respiratory gases in fish: Mechanisms and signalling pathways // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2016. V. 224. P. 71–79.
- Porteus C.S., Abdallah S.J., Pollack J. *et al.* The role of hydrogen sulphide in the control of breathing in hypoxic zebrafish (*Danio rerio*) // *J. Physiol.* 2014. V. 592. P. 3075–3088.
- Prabhakar N.R. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics // *J. Physiol.* 2013. V. 591. P. 2245–2257.
- Reid S.G., Perry S.F. Peripheral O₂ chemoreceptors mediate humoral catecholamine secretion from fish chromaffin cells // *Am. J. Physiol.: Regul., Integr. Comp. Physiol.* 2003. V. 284. P. R990–R999.
- Riesch R., Plath M., Schlupp I. Toxic hydrogen sulfide and dark caves: life-history adaptations in a livebearing fish (*Poecilia mexicana*, Poeciliidae) // *Ecology.* 2010. V. 91. № 5. P. 1494–1505.
- Skovgaard N., Olson K.R. Hydrogen sulfide mediates vasoconstriction through a production of mitochondrial ROS in trout gill // *Am. J. Physiol.: Regul., Integr. Comp. Physiol.* 2012. V. 303. P. R487–R494.
- Smith L., Kruszyna H., Smith R.P. The effect of methemoglobin on the inhibition of cytochrome c oxidase by cyanide, sulphide or azide // *Biochem. Pharmacol.* 1977. V. 26. P. 2247–2250.
- Smith M.P., Russell M.J., Wincko J.T. *et al.* Effects of hypoxia on isolated vessels and perfused gills of rainbow trout // *Comp. Biochem. Physiol.: A Mol. Integr. Physiol.* 2001. V. 130. № 1. P. 171–181.
- Sundin L. Responses of the branchial circulation to hypoxia in the Atlantic cod, *Gadus morhua* // *Am. J. Physiol.: Regul., Integr. Comp. Physiol.* 1995. V. 268. P. R771–R778.
- Sundin L., Nilsson G.E. Neurochemical mechanisms behind gill microcirculatory responses to hypoxia in trout: in vivo microscopy study // *Am. J. Physiol.: Regul., Integr. Comp. Physiol.* 1997. V. 272. P. R576–R585.
- Telezhkin V., Brazier S.P., Cayzac S.H. *et al.* Mechanism of inhibition by hydrogen sulfide of native and recombinant BKCa channels // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2010. V. 172. № 3. P. 169–178.
- Tobler M., DeWitt T.J., Schlupp I. *et al.* Toxic hydrogen sulfide and dark caves: phenotypic and genetic divergence across two abiotic environmental gradients in *Poecilia mexicana* // *Evolution.* 2008. V. 62. P. 2643–2649.
- Tobler M., Palacios M., Chapman L.J. *et al.* Evolution in extreme environments: replicated phenotypic differentiation in livebearing fish inhabiting sulfidic springs // *Evolution.* 2011. V. 65. № 8. P. 2213–2228.
- Torrans E.L., Clemens H.P. Physiological and biochemical effects of acute exposure of fish to hydrogen sulfide // *Comp. Biochem. Physiol., C: Comp. Pharmacol.* 1982. V. 71. № 2. P. 183–190.
- Völkel S., Berenbrink M. Sulphaemoglobin formation in fish: a comparison between the haemoglobin of sulphide-sensitive rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and of the sulphide-tolerant common carp (*Cyprinus carpio*) // *J. Exp. Biol.* 2000. V. 203. P. 1047–1058.
- Völkel S., Berenbrink M., Heisler N. *et al.* Effects of sulfide on K⁺ flux pathways in red blood cells of crucian carp and rainbow trout // *Fish Physiol. Biochem.* 2001. V. 24. P. 213–233.
- Wang R. Two's company, three's crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? // *FASEB. J.* 2002. V. 16. P. 1792–1798.
- Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed // *Physiol. Rev.* 2012. V. 92. P. 791–896.
- Wu B., Teng H., Yang G. *et al.* Hydrogen sulfide inhibits the translational expression of hypoxia-inducible factor-1 α // *Br. J. Pharmacol.* 2012. V. 167. P. 1492–1505.
- Zhao W., Ndisang J.F., Wang R. Modulation of endogenous production of H₂S in rat tissues // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2003. V. 81. № 9. P. 848–853.

Hydrogen Sulfide in Physiological Processes of Jawless Cyclostomes and Jawed Fishes

E. E. Kolesnikova

Kovalevsky Institute of Marine Biological Research, Russian Academy of Sciences, Sevastopol 299011, Russia

The review summarizes data on the involvement of hydrogen sulfide as an active signal molecule in the physiological processes of jawless cyclostomes and jawed fishes, which are the most ancient members of vertebrates, and its interaction with the hypoxia factor. Specifics of the adaptation of jawed fishes to an increased level of hydrogen sulfide are discussed.

Keywords: hydrogen sulfide, sulfides, jawless cyclostomes, fish, hypoxia