

ОБЗОРЫ

The heart is ... an organ that gives motion to circulatory fluid
(Randall, Davie, 1980)

The word heart is used to denote chambered circulatory pumps, but is also applied to any segment of the circulation that pumps fluid
(Simões-Costa et al., 2005)

ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ И ФИЗИОЛОГИИ СЕРДЦА БЕСЧЕЛЮСТНЫХ РЫБООБРАЗНЫХ И ЧЕЛЮСТНЫХ РЫБ

© 2021 г. Е. Э. Колесникова

Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского РАН, Севастополь, Россия

e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru

Поступила в редакцию 23.09.2020 г.

После доработки 29.10.2020 г.

Принята к публикации 16.11.2020 г.

Сердце бесчелюстных рыбообразных (*Cyclostomata*; миноги, миксины) и костистых рыб (*Teleostei*) гомологично сердцу высших позвоночных животных. Изучение сердца архаичных *Cyclostomata* и *Teleostei*, обладающих разным эволюционным “возрастом”, молекулярно-генетическими характеристиками и переносимостью гипоксии, представляет особый интерес при поиске факторов устойчивости миокарда к кислородной недостаточности. *Cyclostomata* и *Teleostei* объединяет жаберный тип дыхания и наличие только одного круга кровообращения. Главный сократительный орган, обеспечивающий циркуляцию крови – жаберное сердце – состоит из двух камер. Миксины составляют самый старый класс существующих позвоночных, кровообращение которых поддерживается за счет не имеющего иннервации (аневрального) жаберного сердца и трех наборов добавочных “сердец”. Миноги являются первыми позвоночными, у которых появляется иннервация сердца в виде блуждающего нерва. В свою очередь, *Teleostei* впервые получают симпатическую иннервацию сердца, которая осуществляется “вагосимпатическими стволами”. В сердце *Cyclostomata* и *Teleostei* не найдено признаков организации проводящей системы, подобной таковой у высших позвоночных, что не отменяет существования четко скоординированного механизма распространения возбуждения и сокращения миокарда. Механизм генерации сердечного ритма связывает возникающие и распространяющиеся в миокарде электрические процессы с экспрессией управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых каналов (HCN-каналов). В сердце миксин и костистых рыб экспрессируется шесть изоформ HCN-каналов. Регулируемая плотность распределения HCN-каналов в миокарде может предшествовать проводящей системе сердца, характерной для высших позвоночных. Экспрессия HCN2, HCN3 и HCN4 в сердце миксин, как реликтового таксона, предполагает их присутствие в миокарде общего предка позвоночных до момента дивергенции с *Myxiniiformes*, что допускает особую значимость HCN2-HCN4 в формировании сердечной активности в момент возникновения камерного миогенного сердца. Предполагается, что эволюционный прогресс архаичных групп “первых” позвоночных направлен на “создание” более быстрой эффекторной системы регуляции сердечной деятельности и двойного (возбуждающего/тормозного) контроля функций миокарда.

Ключевые слова: цикlostомы, рыбы, сердце, гипоксия, проводящая система сердца, HCN-каналы

DOI: 10.31857/S0044452921020029

ВВЕДЕНИЕ

Главный орган сердечно-сосудистой системы – сердце позвоночных животных – было и остается центром множества морфологических, функциональных и молекулярных исследований [1]. Известно, что сердце эндотермных животных (вклю-

чая человека) является аэробным органом, ухудшение поступления кислорода (O_2) к которому приводит к серьезным нарушениям функций миокарда. Кислородная недостаточность/гипоксия является одной из основных причин и следствием развития сердечной патологии, что вызывает определенный интерес к поиску данных о механизмах,

обеспечивающих устойчивость миокарда к дефициту O_2 .

В настоящее время с учетом впечатляющего вклада подобного рода исследований в медицинскую науку возрастает интерес к изучению биологии разнообразных видов костистых рыб (в частности, *Medaka Oryzias latipes*, *Danio rerio*, *Oncorhynchus mykiss*, *Fundulus heteroclitus* и др.) [2]. Исходя из гомологичности сердца рыб сердцу человека [3], в эксперименте воссоздают различные формы патологии миокарда [4], что предоставляет новые механистические идеи [5] и идеальные сравнительные биологические модели для слабо изученных аспектов физиологии сердца [2]. Несмотря на принципиальные различия между костистыми рыбами и человеком, очевидным является существование высокого уровня генетической сохранности определенных базовых механизмов работы сердца, повторяющихся в разных таксономических группах позвоночных [2]. Физиологические механизмы и патологические состояния, которые присутствуют как у млекопитающих, так и у рыб, вероятно, имеют фундаментальное значение, что, в свою очередь, может быть экстраполировано на клинику и использовано в качестве патогенетически обусловленного лечения (терапии) [5].

При поиске маркеров устойчивости к кислородному голоданию практикуют филогенетический и онтогенетический подходы к изучению анатомии и физиологии в систематических группах позвоночных с разным происхождением, в частности, бесчелюстных позвоночных, как более древних, с относительно современными представителями — челюстноротыми (костистые рыбы, *Teleostei*).

Известно, что существующие ныне традиционные группы позвоночных — Бесчелюстные (надкласс *Agnatha*) и Челюстноротые (надкласс *Gnathostomata*) — разделились на самых ранних этапах эволюции хордовых около 535–462 млн. лет назад [6, 7]. Класс Круглоротые (*Cyclostomata*), который представлен миксинами (*Myxiniiformes*) и миногами (*Petromyzontiiformes*), является реликтовой группой ныне живущих бесчелюстных позвоночных (*Agnatha*) со многими примитивными чертами строения как следствия их древнего происхождения. В процессе эволюции *Cyclostomata* приобрели уникальную степень устойчивости к гипоксии/аноксии [8], изучение которой способно расширить границы современных представлений об эталоне сердечной деятельности с максимальным анаэробным потенциалом.

Вопрос филогенетического родства *Cyclostomata* (миног, миксин) и челюстноротых остается дискуссионным. На основе неонтологических и морфологических признаков была предложена классификация “парафилетических циклостом”, согласно которой миноги и челюстноротые позвоночные формируют отдельную от миксин систематиче-

скую группу; такого рода классификация сохраняется до настоящего времени наряду с гипотезой “монофилетических циклостом” как систематической группы, разделившейся с *Gnathostomata* раньше разделения самих *Agnatha* [6, 9]. Точный паттерн ветвления самих *Agnatha* не известен, однако допускают, что миксины и миноги представляют собой две разных группы бесчелюстных, которые разошлись в начале эволюции позвоночных более 400 миллионов лет назад. Хотя *Myxiniiformes* и *Petromyzontiiformes* относят к *Cyclostomata*, с точки зрения геологического времени эволюционное “расстояние” между миксинами и миногами, которое прошло с момента их расхождения, похоже на то “расстояние”, что пролегает между современными людьми и хрящевыми рыбами [6]. Исходя из приведенных доводов, миноги предоставляют возможность изучения общих с *Gnathostomata* признаков, выступая в качестве наиболее эволюционно архаичных позвоночных. С другой стороны, миног можно рассматривать в качестве “внешней” группы при изучении эволюционных инноваций *Gnathostomata* [7].

Таким образом, сравнительный анализ анатомии сердца и физиологических механизмов, обеспечивающих его работу, в группах позвоночных животных — *Agnatha* (класс *Cyclostomata*) и *Gnathostomata* (клада *Teleostei*), обладающих разным эволюционным “возрастом”, молекулярно-генетическими характеристиками (в том числе по признакам дупликации генома и экспрессии *Nox* и *ParaNox* генов, участвующих в морфогенезе, регуляции паттерна анатомического развития) [6, 7, 9] и, очевидно, степенью приспособления к условиям сниженного содержания O_2 , характерного для водной среды обитания, представляет определенный интерес при поиске факторов устойчивости миокарда к острой кислородной недостаточности.

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ БЕСЧЕЛЮСТНЫХ РЫБООБРАЗНЫХ И КОСТИСТЫХ РЫБ

Бесчелюстных рыбообразных и костистых рыб объединяет жаберный тип дыхания и наличие только одного круга кровообращения. Главный сократительный орган, обеспечивающий циркуляцию крови — жаберное (системное) сердце, — состоит из двух камер в виде тонкостенного предсердия и толстостенного мускулистого желудочка [3], которые всегда заполнены венозной кровью.

У миксин и миног сердце имеет S-образную форму, сопоставимую с зародышевым сердцем костистых рыб [10]. Предсердие и желудочек *Cyclostomata* поддерживают дорсокаудальное или латеральное пространственные отношения, которые контрастируют с дорсальной позицией предсердия, наблюдаемой у большинства рыб, и с краниальной позицией предсердия, характерной для

сердца высших позвоночных — птиц и млекопитающих [1]. Стенки предсердия и желудочка строятся из губчатого (трабекулярного, некомпактного, *spongiosa*) миокарда, в котором мышечные клетки не формируют компактного листа, а образуют клеточные шнуры, дающие многочисленные проекции в просвет камер сердца [3]. Трабекулы (мышечные тяжи) желудочка отчетливо крупнее и более плотно komponуются по сравнению с трабекулами стенки предсердия.

В сердце круглоротых и костистых рыб выделяют так называемые придаточные отделы в виде венозного синуса (*sinus venosus*, SV), артериальной луковицы (у *Teleostei*) или артериального конуса (у *Elasmobranchii*); последние образуют тракт оттока крови из сердца (*outflow tract*, OFT), переходящий в вентральную (брюшную) аорту. Термин “артериальная луковица” используют в том случае, когда стенка отдела OFT не содержит миоциты; при наличии мышечных элементов такое расширение между желудочком и вентральной аортой называют “артериальным конусом” [11]. Количество заключенных в полости перикарда компонентов, относящихся к структурам сердца (компарменты, компоненты, иногда называют камерами), составляет три у круглоротых, поскольку в сердце *Cyclostomata* компоненты OFT отсутствуют либо не идентифицируются, и четыре — у костистых рыб [1, 11]. Все компоненты сердца, кроме аортальной луковицы, обычно сократимы и разделены клапанами, которые также обнаруживаются между желудочком и луковицей аорты [2].

Будучи центральным органом кровеносной системы, жаберное (системное) сердце собирает венозную кровь из всех регионов тела и продвигает ее по вентральной аорте вперед к жаберному аппарату [1, 3] в приносящие (афферентные) жаберные сосуды. В органах жаберного аппарата — жабрах и жаберных мешках — кровь обогащается O_2 . Артериальная кровь через выносящие (эфферентные) жаберные сосуды поступает в дорсальную (спинную) аорту, откуда разносится ко всем органам. От спинной аорты вперед отходят две сонные артерии, снабжающие кровью голову, главный же ток крови осуществляется в каудальном направлении по дорсальной (спинной) аорте. Венозная кровь из задней части тела собирается в каудальную (хвостовую) вену, которая затем разделяется на две задние кардинальные вены. Парные передние кардинальные или верхние яремные вены несут кровь от верхней части головы. Венозная кровь от органов и тканей оттекает по передним и задним кардинальным венам, которые впадают непосредственно в SV у круглоротых, а у костистых рыб кровь в SV собирается через парные Кювьеровы протоки. Отличительными особенностями схемы кровеносной системы круглоротых является наличие еще одной магистральной вены (нижней яремной), выносящей кровь из вентральной части головы, и отсут-

ствие Кювьеровых протоков. Кроме того, сердечно-сосудистая система миксин предусматривает наличие дополнительных органов, обеспечивающих кровоток.

Как упоминалось выше, сердце *Cyclostomata* и рыб считают гомологичным сердцу высших позвоночных животных [3].

ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ И ФИЗИОЛОГИИ СЕРДЦА МИКСИН

Жаберное (системное) сердце миксин

Находящиеся в основании эволюционной лестницы миксины (*Myxiniiformes*) составляют самую старую группу существующих позвоночных и обладают необыкновенно высокой толерантностью к аноксии и еще более высокой устойчивостью к CO_2 [12]. Кровообращение миксин поддерживается за счет основного жаберного (системного) сердца и трех наборов так называемых добавочных “сердец” [11].

Жаберное (системное) сердце миксин включает в себя SV, предсердие и желудочек, которые разделены клапанами. SV является результатом слияния задней кардинальной и внутренней яремной вен, впадает в предсердие, открываясь с его левой стороны [13]. Данная часть сердца состоит из двух — переднего и заднего — округлых отсеков, которые разделены небольшой выемкой по левому боковому контуру [14]. Стенка SV состоит из соединительной ткани и очень тонкого слоя кардиомиоцитов толщиной менее 100 μm [13]. Предполагают, что SV миксин аналогичен, но не гомологичен SV высших позвоночных. Наличие двух больших “рабочих” камер — предсердия и желудочка — позволяет считать жаберное (системное) сердце миксин типичным сердцем черепных (*Craniata*). Две сердечные камеры соединяются удлиненным атриовентрикулярным сегментом (AV-сегментом) и разделяются двустворчатым клапаном [1]. SV, предсердие и желудочек располагаются в перикардиальной полости, которая сообщается с брюшной полостью.

Жаберное (системное) сердце миксин выделяется своим относительно большим размером. Так, у атлантической миксины (*Myxine glutinosa*) сердечный индекс составляет порядка 0.18% [15] при относительной массе желудочка около 0.1% [16]. Масса предсердия может составлять около одной трети массы желудочка [17].

У миксин OFT отсутствует, отток крови из сердца осуществляется через расширение брюшной аорты [8, 18], не составляющей морфологически оформленной структуры [11, 19]. Отсутствие компонентов OFT является характерной чертой сердца *Cyclostomata* [11, 18]. Тем не менее в проксимальной части вентральной аорты было выделено незначительное утолщение, которое, вероятно, можно идентифицировать как артериальную луковицу [2].

У тихоокеанской миксины (*Eptatretus stoutii*) такое утолщение оснащено двухстворчатым клапаном [2, 20]. В то же время у *Eptatretus cirrhatus* место соединения желудочка с брюшной аортой ограничено парой полулунных клапанов [11, 18]. Карманоподобные листочки клапанов простираются от краниального конца желудочка до аорты, где соединяются асимметрично и включают в себя ганглиоподобную структуру. Примечательная относительная жесткость проксимальной части вентральной аорты миксин определяет падение диастолического кровотока в самом сосуде до нуля [19].

Кардиомиоциты миксин имеют малый объем, что связывают с функциональной неспособностью сердца создавать высокое кровяное давление. Клетки миокарда наделены обширным саркоплазматическим ретикулумом (SR) и содержат в саркоплазме гранулы гликогена и атрионауретического пептида (*atrial natriuretic peptide*, ANP, предсердный натрийуретический фактор, предсердный натрийуретический гормон, атриопептин). Межклеточные контакты миоцитов обеспечиваются десмосомами [11, 22].

По разным данным частота сердечных сокращений (ЧСС) миксин составляет от 10.4 ± 1.3 ударов/мин (у тихоокеанской миксины, *Eptatretus stoutii*) [21] до 20–30 ударов/мин (у атлантической миксины, *Myxine glutinosa*) [14]. Сердце миксин генерирует самое низкое кровяное давление (порядка 8–15 мм рт.ст. [23] среди позвоночных животных, что обеспечивает нормальное функционирование жаберных мешочков [24]. Низкая выходная мощность жаберного (системного) сердца миксин также может определяться большой длительностью потенциалов действия миоцитов, медленной скоростью проведения возбуждения, длительностью каждого из компонентов ЭКГ на фоне относительно редких сокращений миокарда [16]. При сокращении сердца миксин ни SV, ни предсердие не опорожняются полностью; остаточные объемы крови составляют чуть менее половины их диастолического содержимого. Сокращение желудочка также сопровождается довольно значительным, но все же не полным его опорожнением [14]. Вместе с тем сердечный выброс (*cardiac output*) миксин сопоставим с сердечным выбросом многих таксономических групп бесчелюстных рыбообразных и рыб [17, 24] и обычно составляет $9\text{--}16 \text{ мл/мин}^{-1}/\text{кг}^{-1}$, что соизмеримо с аналогичным показателем бентосных костистых рыб при сходной температуре [17]. Сердечный выброс обладает чрезвычайной чувствительностью к объему венозного возврата (преднагрузка) и давлению в вентральной аорте (постнагрузка). Кроме того, для миокарда миксин характерно низкое энергопотребление, которое позволяет поддерживать адекватный сердечный выброс даже во время острой гипоксии [17]. Несмотря на высокую активность гликолитических ферментов по сравнению с фер-

ментами аэробного метаболизма именно низкий уровень потребления энергии миокардом миксин определяет его высокую степень переносимости гипоксии [17, 24]. Известно, что миксины обитают в соседствующих с донными отложениями слоях воды, обедненных O_2 [21], оставаясь активными даже при PO_2 ниже 3 кПа. Хотя кровь миксин обладает низкой способностью к переносу O_2 , метаболически активные ткани способны эффективно его экстрагировать даже при их относительно медленной перфузии [11]. Показано, что ЧСС тихоокеанской миксины (*E. stoutii*) после 1-часовой экспозиции в аноксической среде снижается с 10.4 ± 1.3 до 8.1 ± 0.8 ударов/мин [21]. По-видимому, *E. stoutii* может считаться самым толерантным к гипоксии позвоночным животным, поскольку в условиях длительной дефицита O_2 сохраняет порядка 70% эффективности работы сердца, характерной для нормоксии [21, 25]. В пост-аноксический период ЧСС *E. stoutii* увеличивается до 17.5 ударов/минуту, что на фоне нарастающего сердечного выброса почти вдвое превышает исходные показатели. Таким образом, в течение короткого периода при переключении сердца миксины с анаэробного [8, 26] на аэробный путь метаболизма, ЧСС увеличивается практически в четыре раза (с 4 до 17 ударов/мин, пост-аноксическая тахикардия) [21].

Дополнительные “сердца” миксин

Показано, что объем крови миксин составляет примерно 180 мл/кг (около 18% массы тела) [17], что 5-кратно превышает показатели костистых рыб; объем крови миксин считается самым большим среди циклостом и рыб. Помимо кровеносных сосудов кровь распределяется по трем обширным подкожным пазухам (синусам) [24, 27] — самому большому каудальному (хвостовому), окружающим жаберные мешки — околожаберным и заднеглоточному.

В системе подкожных синусов миксин заключено порядка 30% общего объема крови; через синусы кровь циркулирует с гораздо меньшей скоростью, чем “центральный” объем крови в кровеносных сосудах [24], что составляет так называемый феномен экстравазации или циркуляции в лакунарных пространствах (кровяных синусах) с прямым сообщением с настоящими кровеносными сосудами [14]. Предполагают, что подкожные синусы миксин, привносящие элемент неполной замкнутости в систему кровообращения (“полузамкнутая система” [14]), являются предшественниками менее емкостной второй системы кровообращения [27], которая осуществляет сообщение между артериями и венами [14]. Содержащаяся в синусах кровь возвращается в центральное русло при сокращении специальных дополнительных органов — трех “наборов” [17] из пяти вспомо-

гательных “сердец” [2]. Дополнительные “сердца”, которые осуществляют свою функцию с помощью скелетных мышц, называют термином “пропульсоры” (*propulsors*) [27]. В отношении таких дополнительных “сердец” миксин, приводимых в действие за счет сокращения скелетных мышц при движении животного, также используют термин “нейрогенное сердце” vs. “миогенное” жаберное (системное) сердце, обладающее способностью к сокращению (автоматизм сердца) за счет собственных, встроенных в него механизмов [8]. Основная функция дополнительных “сердец” состоит в облегчении венозного возврата в системе кровообращения с низким давлением.

Первое из дополнительных “сердец” — каудальное (хвостовое) — образовано парными мешочками, которые располагаются по обе стороны хорды [3]. Эти парные мешочки собирают кровь из подкожного синуса в области хвоста и перекачивают ее в эфферентные сосуды, которые формируют срединную хвостовую вену. “Вход” и “выход” из мешочков ограничиваются клапанами. Известно, что мешочки каудального “сердца” не сокращаются сами по себе, а наполняются и опустошаются за счет слаженного действия двух соматических мышц (*musculus cordis caudalis*). Сократительные элементы упомянутых соматических мышц находятся под рефлекторным контролем, который исчезает при разрушении спинного мозга. Каудальное “сердце” перекачивает кровь в задние кардинальные вены. После того, как животное перестает двигаться, частота сокращений каудального “сердца” становится заметно меньше [27].

Второе дополнительное “сердце” миксин образовано расширением портальной вены печени; его называют порталным “сердцем”, “сердцем” воротной вены [3]. Оснащенное собственными мышечными волокнами порталное “сердце” собирает кровь из надкишечной воротной вены и правой передней кардинальной вены, перекачивая ее в печень через общую порталную вену [17]. Наличие вспомогательного порталного “сердца” также связывают с формированием низкого кровяного давления миксин [3]. Отмечено, что ЭКГ порталного “сердца” очень схожа с электрической активностью предсердия жаберного (системного) сердца, однако признаков синхронизации работы этих двух структур не найдено [28].

Кроме того, сходные с описанными выше “сердцами” дополнительные образования были обнаружены в парной передней кардинальной вене миксин, которые получили название кардинального “сердца” [14]. Кардинальное “сердце” перекачивает кровь из околожаберных и задненибного синусов в нижнюю яремную вену.

Дополнительные “сердца” обеспечивают ток венозной крови [14, 23]. В свою очередь в продвижении фракций артериальной крови миксин опре-

деленную роль играет работа жаберного аппарата, поскольку стенки жаберных мешочков содержат крупные поперечно-полосатые мышечные волокна [14]. После каждого сокращения таких мышечных волокон кровь, находящаяся в сосудах жабр, изгоняется в дорсальную аорту. Сокращение мышц тела в области жабр также может способствовать опорожнению околожаберных синусов.

Таким образом, очевидно, что система кровообращения миксин характеризуется децентрализацией сил, продвигающих кровь от сердца к жабрам и жаберным мышцам, а также обеспечивающих циркуляцию в венозной части кровотока с помощью вспомогательных “сердец” [14, 23].

Жаберное (системное) сердце миксин и “кальцевый парадокс”. Отличительной особенностью кардиомиоцитов желудочка сердца миксин считают их нечувствительность к изменениям внеклеточной концентрации ионов Ca^{2+} [29, 30], что при ишемии/реперфузии миокарда высших позвоночных животных вызывает так называемый “кальцевый парадокс” (перегрузку кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} на этапе реперфузии, возникающую в результате усиления входа Ca^{2+} после периода снижения его внеклеточной концентрации и тесно связанную с нарушением $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена). В частности, проявление Ca^{2+} -парадокса наглядно было продемонстрировано на изолированных полосках миокарда человека, полученных при операции на открытом сердце [31]. Известно, что перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} ведет к замедлению процесса расслабления сердца (реперфузионная контрактура), сопровождающемуся уменьшением диастолического объема сердца и снижением сердечного выброса. Патогенез подобной сократительной дисфункции связан не только с замедлением релаксации кардиомиоцитов, но и с развитием энергодифицита, который вызван тем, что большая часть энергии, образующейся в митохондриях, расходуется на аккумуляцию Ca^{2+} во внутриклеточных депо.

Показано, что ишемия/реперфузия изолированного сердца миксин не сопровождается развитием “кальцевого парадокса”; данный факт свидетельствует о функциональной адаптации механизмов, которые обеспечивают секвестрацию Ca^{2+} и производство энергии [29]. Миксины отличаются от большинства позвоночных практически “закрытыми” от внеклеточного Ca^{2+} клетками миокарда [30], по-видимому, за счет особенностей Ca^{2+} -каналов, которые практически не “отвечают” на действие активаторов каналов [29]. Источниками Ca^{2+} для сокращения миоцитов служат внутриклеточные свободные и связанные в органеллах ионы. Внеклеточный пул Ca^{2+} “связывает” необычайно толстый гликокаликс в непосредственной близости к сарколемме (SL) кардиомиоцитов [17,

30], что является важным компонентом защиты от поступления внеклеточных ионов в клетки, в частности, при внеклеточном ацидозе [30]. Данные результаты указывают на некоторые уникальные качества SL кардиомиоцитов миксин, обладающей экстраординарной буферной емкостью для Ca^{2+} при сопутствующей ограниченной проницаемости для данного катиона. Отсутствие “кальциевого парадокса” в сердце миксин может отражать некоторые критические свойства клеточной мембраны миоцитов, которые, без сомнения, существенно различаются между высшими и низшими позвоночными [30].

Хромаффинные клетки сердца миксин. В настоящее время очень мало известно о механизмах управления сердцем миксин. У высших позвоночных животных контроль сердечного ритма включает симпатический (стимулирующий β -адренергический) и парасимпатический (ингибирующий холинергический) механизмы. Гормональный контроль работы миокарда опосредуется катехоламинами (КА: норадреналин, адреналин), высвобождаемыми либо из ткани надпочечников, либо из других хромаффинных тканей. Миксины считаются уникальными представителями позвоночных животных, у которых сердце полностью лишено соответствующей иннервации (“*aneural heart*”, *аневральное сердце*) [18, 25]. Показано, что аневральное сердце миксин реагирует на введение КА и обладает своим собственным запасом КА [8, 18, 22, 25].

При изучении сердец трех видов миксин *Muxine glutinosa*, *E. stoutii* и *E. cirrhatus* в миокарде и адвентиции брюшной аорты была выявлена популяция КА-содержащих хромаффинных клеток [18], которые оказались гомологичны клеткам мозгового вещества надпочечников млекопитающих [32]. Вместе с тем при сравнении с млекопитающими (кролики и собаки) концентрация КА в сердце миксин оказалась в 50 раз выше [33]; причем доля адреналина могла достигать 99%. Уровень адреналина является преобладающим в желудочке, в то время как концентрация норадреналина достигает максимума в предсердии, портальном “сердце” миксин [11, 16, 34] и во втором по значимости “депо” КА — задней кардинальной вене [34]. Благодаря большей массе тканей сердца и более высокой концентрации адреналина в миокарде накоплено примерно в три раза больше КА, чем в задней кардинальной вене [35]. Очевидно, что сердце миксин действует как КА-высвобождающая железа, оказывающая паракринное действие на клетки миокарда. В частности, было показано, что КА в больших количествах высвобождаются при острой гипоксии [34], причем гипоксемия определяет значительное увеличение уровня норадреналина в плазме при отсутствии изменений содержания адреналина [35].

Соотношение секреции норадреналина и адреналина позволяет предположить, что у миксин, подобно другим позвоночным, эти медиаторы хранятся в разных типах хромаффинных клеток [34].

Как известно, у большинства позвоночных животных контроль высвобождения КА осуществляется преганглионарными симпатическими волокнами [34, 36]. Миксины являются исключением из этого общего правила, поскольку их основная КА-содержащая ткань — хромаффинные клетки жаберного (системного) сердца — не иннервируется [22]. Кроме того, инъекции ацетилхолина и М-холинблокатора атропина не оказывают заметного влияния на ЧСС миксин, что свидетельствует об отсутствии аппарата холинорецепторов в тканях сердца [37]. Очевидно, что регуляция секреции КА у этих примитивных позвоночных воплощается исключительно посредством нехолинергических механизмов [34].

В отсутствие внешней иннервации высвобождаемые хромаффинными клетками КА могут контролировать сократительную активность кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток аорты [17, 18] путем связывания с их β -адренорецепторами [16]. Предполагается, что “рутинная” ЧСС (ЧСС покоя) у миксин устанавливается посредством аутокринного адренергического тонического воздействия, реализующегося в основных клетках-пейсмейкерах водителя сердечного ритма, которые у высших животных располагаются в синоатриальном (SA) узле (не идентифицированы у миксин) и задают частоту сокращений [11]. В пользу такого предположения свидетельствуют ингибирование сократительной активности миокарда и развитие брадикардии у *E. stoutii* и у *M. glutinosa* при истощении запасов КА в сердце миксин в ответ на введение резерпина [20, 32].

К вопросу иннервации сердца миксин

Как упоминалось выше, миксин считают уникальными представителями позвоночных животных, у которых сердце полностью лишено иннервации (так называемое “аневральное сердце”) [18, 25].

Вместе с тем при окрашивании тканей калифорнийской миксины (*E. stoutii*) в непосредственной близости к жаберному (системному) сердцу был обнаружен крупный нервный ствол, содержащий крупные и мелкие миелинизированные волокна, а также располагающиеся в миокарде желудочка клетки, которые были идентифицированы как ганглионарные [33]. Ганглионарные клетки выстраивались в цепочки по краю трабекул вблизи основных просветов желудочка и предсердия. Кроме того, внутри петель рыхлых сетей волокон миокарда распределялись одиночные, соединяющиеся длинными отростками аналогичные клетки. Оче-

видно, в пределах сердца миксин ганглионарные клетки составляли единую, непрерывную систему. Связанные с ганглионарными клетками нервные волокна оказались сопоставимы с волокнами, которые находят в тканях эпикарда у основания сердца и в межпредсердной перегородке высших позвоночных животных (включая человека). Считают, что упомянутые нервные волокна могли относиться к волокнам блуждающего нерва (*n. vagus*) [33], в частности, его кишечной ветви, также проходящей вблизи портального “сердца” [3].

Другая система крупных ганглионарных клеток была связана с зернистыми аргирофильными волокнами и распределялась по внешнему краю аорты и в тканях желудочка вдоль края эндокарда [33]. Ганглионарные клетки также присутствовали в фиброзном эпикарде. Весь миокард был пронизан сетью грубых и тонких аргирофильных волокон и веточками фибрилл, сходной со сплетением; данные волокна имели определенное сходство с волокнами, отмечаемыми в сердце костистых рыб и амфибий.

Приведенные анатомические детали противостоят утверждению, что сердце миксин аневрально, т.е. не имеет иннервации [33]. Вместе с тем в отношении жаберного (системного) сердца миксин продолжают использовать термин “функционально аневральное” (*functionally aneural*) [38].

Интересно, что сердце эмбрионов млекопитающих проходит через аневральную стадию развития; в частности, у эмбрионов крысы сердце начинает сокращаться на 9-й день, однако волокна блуждающего нерва устанавливают контроль над миокардом только начиная после 21-го дня развития [39]. Кроме того, после хирургической трансплантации сердце человека также является аневральным. Тем не менее у миксин отсутствие выраженной иннервации не препятствует эффективной модуляции сердечного ритма.

Проводящая система сердца миксин

Скоординированное ритмическое сокращение является фундаментальным принципом работы сердца [10]. У высших позвоночных животных клетки, задающие сердечный ритм (*pacemaker cells*, пейсмейкерные клетки, клетки водителя сердечного ритма), представляют собой узкоспециализированные клетки миокарда, чья способность ритмически деполяризоваться и инициировать возникновение потенциала действия (ПД) отвечает за воспроизведение базовой ЧСС. Пейсмейкерные клетки напрямую связаны друг с другом, а также с соседними рабочими клетками миокарда с помощью щелевых контактов, построенных коннексинами (семейства трансмембранных белков, участвующих в формировании щелевых контактов — Сх) с различными проводящими свойствами. Основ-

ными коннексинами, экспрессируемыми в рабочем миокарде, являются быстропроводящие Сх43 и Сх40. Напротив, пейсмейкерные клетки экспрессируют медленно проводящие коннексины, Сх45 и Сх32 [10]. Подобное распределение коннексинов обеспечивает однонаправленное распространение электрического сигнала от пейсмейкерных клеток к “рабочим” клеткам миокарда. Способность генерировать ПД без внешней стимуляции отличает пейсмейкерные клетки от окружающих их “рабочих” кардиомиоцитов. Их диастолический мембранный потенциал не стабилен, постепенно деполяризуется до порога, с которого запускается новый ПД. Кроме того, пейсмейкерные клетки также имеют еще одну важную особенность — они не имеют независимого от времени фонового калиевого тока (фоновый калиевый ток входящего выпрямления, IK^+), который присутствует в желудочковых клетках. Такая особенность сообщает пейсмейкерной клетке высокий входной импеданс, что свидетельствует о значительном влиянии малых токов на фоновую электрическую активность. Одним из наиболее важных малых токов является активируемый гиперполяризацией входящий ток (I_f), который является своего рода мишенью при адренергической и холинергической модуляции сердечного ритма. Структура доминирующего водителя ритма (*dominant pacemaker*) позвоночных и некоторых беспозвоночных животных обычно располагается между синусом и предсердием (синоатриальный узел, SA-узел) [10, 40].

Несмотря на значение миксин для воспроизведения целостной эволюционной картины, информация о сердечном ритмогенерирующем механизме миксин крайне ограничена [11, 41].

В ЭКГ миксин выделяют отчетливую волну активации мышечных волокон SV с последующей задержкой перед активацией предсердия (Р-зубец) [40]. SA-узел не был идентифицирован ни у одного из видов миксин; вместе с тем анализ ЭКГ *E. cirrhatus* наводит на предположение о его наличии, поскольку присутствующая на ЭКГ V-волна соответствует сокращению SV, предшествующему связанному с сокращением миокарда предсердия Р-зубцу [25, 28]. Одновременно у нескольких видов миксин во всех компартментах сердца регистрировались характерные для пейсмейкерных структур ПД и медленная спонтанная диастолическая деполяризация кардиомиоцитов [42]. Несмотря на тот факт, что миксины обладают ЭКГ, сопоставимой с высшими позвоночными животными, электрическая проводимость в пределах сердца миксин характеризуется меньшей скоростью, что, по-видимому, является свидетельством отсутствия скоординированной проводящей системы сердца и плохого межклеточного сопряжения внутри такой потенциальной системы [43].

Механизм генерации сердечного ритма высших позвоночных описывают две взаимодополняющие гипотезы [10], которые связывают возникающие и распространяющиеся в миокарде электрические процессы с экспрессией управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых каналов HCN (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-activated channels*, HCN; неселективные лиганд-зависимые катионные каналы). HCN-каналы принадлежат к суперсемейству потенциал-зависимых калиевых каналов (K_v) и каналов, управляемых циклическими нуклеотидами, которые являются специфическими для пейсмейкерных клеток. Известно, что HCN-каналы активируются при гиперполяризации мембраны, в то время как обычно ионные каналы активируются при деполяризации. Функцией данных каналов является обеспечение ионных Na^+/K^+ токов (*"a funny current"*, I_f); результирующий ток через HCN-каналы имеет входящее направление и натриевую природу, в то время как ионы K^+ при таких значениях потенциала будут выходить из клетки. Кроме того, HCN-каналы также связывают с осцилляциями высвобождения ионов Ca^{2+} из SR (Ca^{2+} -часы, Ca^{2+} -clock). Предполагают [25, 44], что существенная роль в инициации сердцебиений отводится именно HCN-каналам (мембранные часы). За свою высокую специфичность и участие в генерации ритмической активности миокарда HCN-каналы иногда называют "каналами-водителями ритма". Различное соотношение экспрессии HCN-каналов vs. тетродоксин-чувствительных потенциал-управляемых Na^+ каналов (*voltage-gated Na^+ channels* (Na_v), вероятно *TTX-sensitive inactivation-resistant Na^+ channels*, Na_{TTX}), существенная роль ионных токов, создаваемых Na_{TTX} -каналами (INa_{TTX}) в распространении волны возбуждения от предсердия к желудочку являются гипотетическими механизмами контроля последовательного распространения возбуждения, присутствующими во всех камерах сердца миксин [25].

В сердце миксин были идентифицированы шесть изоформ гена HCN — HCN2a, HCN2b, HCN3a, HCN3b, HCN3c и HCN4, что отличает миксин от млекопитающих, экспрессирующих только четыре изоформы HCN (HCN1–HCN4) [25]. В отличие от преобладающего в сердце млекопитающих гена HCN4 [45], HCN3a является основной изоформой, экспрессируемой в предсердии и желудочке миксин [44]. Кроме того, оказалось, что у миксин ген HCN3b существует в виде двух паралогов (копий генов) — HCN3bi и HCN3bii [44]. Филогенетический анализ показал, что HCN3b и HCN3c являются генами "прародителя" (*ancestor*), за которыми появились формы HCN3a, HCN4 и HCN2.

По-видимому, для обеспечения синхронизации сокращения миокарда миксин необходим более

высокий уровень экспрессии мРНК HCN-каналов в предсердии для всех изоформ (кроме сходной экспрессии для HCN3b), что позволяет укоротить время развития ПД клеток-пейсмейкеров предсердия по сравнению с желудочком [44]. Для сравнения у млекопитающих экспрессия гена HCN на единицу массы в предсердии и особенно в SA-узле намного выше, чем в желудочках [45, 46]. Таким образом, более высокая экспрессия HCN-каналов в предсердии обеспечивает большую плотность входящих токов (I_f) и более быструю деполяризацию до порогового потенциала между ПД, которые обеспечивают его сокращение, предшествующее сокращению желудочка. У миксин экспрессия 4 из 5 изоформ была примерно в два раза выше в предсердии vs. желудочек [44]. Предполагается, что возбуждение и, следовательно, синхронность сокращения камер сердца миксин контролируется в основном плотностью распределения канала HCN3a, а не вариабельностью экспрессии специфических изоформ HCN-каналов. По-видимому, регулируемая плотность распределения каналов HCN по всему миокарду может быть предшественником проводящей системы сердца, характерной для сердца высших позвоночных [25]. Наличие HCN2, HCN3 и HCN4 в сердце миксин предполагает их присутствие до дивергенции *Myxiniiformes* и позвоночных и особую значимость в формировании сердечной активности в момент возникновения камерного миогенного сердца.

Известно, что сердце миксин находится под тоническим паракринным β -адренергическим воздействием, источником которого являются запасы КА в миокарде [47]. Механизмы гормонального контроля миокарда КА-ми реализуются путем их взаимодействия с HCN-каналами при прямом участии цАМФ, вызывающей конформационные изменения белков канала, что позволяет осуществлять тоническую регуляцию формирования ЧСС. Синтез цАМФ осуществляется с помощью (трансмембранной и растворимой) аденилатциклазы из АТФ. цАМФ может воздействовать на проводимость HCN-каналов и влиять на ЧСС путем прямого связывания с HCN-каналами, а также выступать модулятором циклических изменений внутриклеточной $[Ca^{2+}]$, запуская механизм Ca^{2+} -часов. При присоединении цАМФ к HCN-каналам происходит их открытие, сопровождающееся увеличением ЧСС. При нормоксии КА не оказывают выраженного действия на ЧСС миксин [25, 37]. При снижении PO_2 стимуляция β -адренорецепторов инактивирует трансмембранную форму аденилатциклазы (tmAC), обеспечивающую синтез цАМФ; в упомянутых условиях открытие HCN-каналов минимально.

Аноксия сопровождается утратой тонического КА-ергического контроля сокращений миокарда, связанного с аппаратом β -адренорецепторов, что

приводит к практически 2-кратному уменьшению ЧСС миксин. В пост-аноксический период при восстановлении сердечной функции для стимуляции сердечного ритма задействуется другой механизм “подачи” цАМФ, который связан с растворимой формой аденилатциклазы (sAC) [25]. sAC отличается от tmAC тем, что активируется бикарбонат-ионами (HCO_3^-), а не КА. При аноксии концентрация HCO_3^- в плазме и внутри клеток обусловлена отсутствием продукции CO_2 вследствие перехода энергетического метаболизма к анаэробному гликолизу и развитию метаболического ацидоза [26]. При восстановлении организма после аноксии потребление O_2 быстро увеличивается [26], что способствует активной выработке CO_2 и повышению содержания HCO_3^- . Исходя из предположения, что sAC действует как метаболический датчик изменений концентрации $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$, сердце миксин может достаточно быстро регулировать свою ЧСС при отсутствии иннервации сердца [25].

После возврата к нормоксии ЧСС миксин может увеличиваться в четыре раза по сравнению с аноксией и существенно превышать исходные, нормоксические показатели [26] благодаря комбинации продукции цАМФ с помощью sAC и восстановленной продукции цАМФ посредством tmAC [25]. Как следствие, в течение 1.5 ч после аноксии ЧСС может практически удвоиться по сравнению с обычной ЧСС и увеличиться в четыре раза по сравнению с ЧСС при аноксии без какого-либо контроля со стороны нервной системы.

Таким образом, независимо от каких-либо дискуссий о филогенетическом положении, с точки зрения анатомии и физиологии сердца, миксины, по-видимому, являются более примитивными животными, чем миноги [2, 11, 19].

ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ И ФИЗИОЛОГИИ СЕРДЦА МИНОГ

Особенности строения сердца миног

Миноги (*Petromyzontidae*) являются обладателями рудиментарных позвонков, что оставляет открытым вопрос об их принадлежности к настоящим позвоночным животным. Тем не менее особенности строения двухкамерного петлевого сердца позволяют разместить миног на эволюционной лестнице рядом с известными классами рыб (Хрящевыми и Костистыми) [48].

У миног описаны “централизация” кровотока и отсутствие вспомогательных “сердец” [3, 19]. Располагающееся позади последней пары жаберных мешков жаберное (системное) сердце миног необычайно велико по меркам позвоночных животных [11, 49]. По разным сообщениям сердечный

индекс миног составляет от 0.59% [49] до 0.25–0.41% при относительной массе желудочка около 0.07% у *Lampetra planeri* [11]. Относительные размеры сердца речной миноги (*Lampetra fluviatilis*) в 3 раза превышают таковые костистых рыб (0.3 и 0.1% соответственно) [50]. Большую массу сердца миног связывают с большим размером его миоцитов.

Размеры кардиомиоцитов желудочка миноги составляют 65–75% размера миоцитов млекопитающих и примерно на порядок больше, чем кардиомиоциты костистых рыб. Аналогично сердцу миксин кардиомиоциты миног содержат четко ориентированные миофибриллы, разветвленный SR и соединяются десмосомами [32]. Вместе с тем, чертой, объединяющей кардиомиоциты миноги и костистых рыб, является расположение миофибрилл на периферии клеток [50].

Как упоминалось выше, сердце миног состоит из тонкостенного предсердия, лежащего в левой части околосердечной сумки, и более плотного толстостенного желудочка; обширный мешковидный SV и камеры сердца полностью окружены хрящевой капсулой перикарда [22], что может использоваться для создания отрицательного и положительного давления “прокачивания”. У миног предсердие и желудочек сохраняют боковое пространственное отношение [1]; положение SV относительно предсердия сходно с тем, которое наблюдается у миксин. Стенки желудочка построены губчатым миокардом без коронарного кровоснабжения. Отток крови из желудочка контролируется двумя полулунными клапанами [2, 11]. Вне пределов перикарда OFT имеет вид расширения, переходящего в брюшную аорту. Стенка брюшной аорты построена гладкомышечными клетками с большим количеством коллагеновых волокон и заметно толще, чем у миксин, что, по-видимому, сопряжено с более высоким давлением в кровеносной системе миног [49, 51].

Уникальной особенностью миног являются располагающиеся вблизи сердца внутриартериальные “подушки”, которые представляет собой сильно ограничивающие просвет брюшной аорты образования из рыхлой соединительной ткани [1, 3, 51]. Функция этих соединительнотканых “подушек” не известна; предполагают, что они могут способствовать созданию турбулентного тока крови для ограничения оседания эритроцитов либо участвовать в регуляции просвета сосуда (вазоконстрикция) [51]. Наличие двух “подушек” в качестве сфинктеров над артериальными клапанами остается отличительной чертой кровеносной системы миног [1].

ЧСС у миног значительно выше, чем у миксин [11, 22] и составляет 33–50 ударов/мин у *Lampetra fluviatilis* [52] и 23–37 ударов/мин у *Geotria australis* [53].

Среднее давление в брюшной аорте у *Entosphenus tridentatus* составляет от 2.5 до 4.4 кПа (от 18.75 до 30 мм рт.ст.), пульсовое давление (разница между систолическим и диастолическим давлением) обычно колеблется в пределах менее 1.2 кПа (9 мм рт.ст.) [54]. Приведенный факт означает, что сердце миноги может генерировать артериальное давление в два-четыре раза выше, чем сердце миксин, с учетом большей (в 2–6 раз) сердечной массы. Вместе с тем удельная выходная мощность миокарда миног существенно ниже, чем у костистых рыб [11].

Миноги обладают полностью замкнутой системой кровообращения. Объем крови миног велик по стандартам позвоночных животных и составляет порядка 8% массы тела [46]; вместе с тем он примерно вдвое меньше, чем у миксин.

Хромаффинные клетки сердца миног

Сердце миног также содержит хромаффинные клетки в стенках предсердия и желудочка [55]. Хромаффинные клетки распределяются между клетками миокарда таким образом, что они не “открываются” ни в полость перикарда, ни в полость сердца; кроме того, их находят в эндокарде и в перикарде. По-видимому, разрозненные хромаффинные клетки образуют “внутреннюю” систему контроля циркуляторной функции [56]. В ответ на приносимые с током крови стимулы скопления “адреналиновых” хромаффинных клеток сердца высвобождают вырабатываемый ими адреналин; в свою очередь, адреналин стимулирует высвобождение норадреналина. Главной мишенью норадреналина является миокард, также, возможно, норадреналин способствует высвобождению дофамина. Предполагают [57], что за счет скоплений хромаффинных клеток жаберное (системное) сердце миног может также осуществлять эндокринную функцию. Соотношение содержания адреналина к норадреналину варьируется в тканях сердца: адреналин преобладает в желудочке и предсердии, норадреналин доминирует в SV [11]. За счет КА-содержащих гранул хромаффинные клетки, располагающиеся подобно цепи ганглионарных клеток по всем трем отделам сердца и, в меньшей степени в яремной вене, составляют некое подобие адренергических нервных волокон [22].

Поскольку характер распределения и форма отдельных хромаффинных клеток сердца миног аналогичны ганглионарным клеткам, предполагают [22], что они могут быть идентичны ганглионарным клеткам малого типа, которые также демонстрируют специфическое окрашивание солями хрома. Упомянутый пул хромаффинных клеток располагается преимущественно вдоль внутренней поверхности полостей сердца. Если такое предположение справедливо, то в отличие от миксин

сердце *Petromyzonidae* обладает нервными элементами в виде ганглионарных клеток [22].

Ганглионарные клетки в сердце миног

В сердце миног встречаются два типа ганглионарных клеток — крупные и малые. Средний размер клеток крупного типа обычно составляет 13–14 мкм, в то время как клетки малого типа достигают размера около 5–7 (иногда до 9) мкм [22].

В предсердии и желудочке ганглионарные клетки группируются и образуют цепи вдоль мышечных пучков. Отдельные цепочки ганглионарных клеток распределяются вдоль поверхностей основных, центральных полостей желудочка и предсердия; в периферических рыхлых сетях пучков миокарда встречаются одиночные клетки, которые соединяются друг с другом длинными отростками. Ганглионарные клетки в стенках SV, их клеточные цепи внутри предсердия, в атриовентрикулярном локусе и желудочке соединены между собой. В атриовентрикулярном локусе ганглионарные клетки присутствуют даже в соединительной ткани у основания клапанов, а также на поверхностях клапанов. Отмечают [22], что система ганглионарных клеток образует некий континуум в границах сердца. Кроме того, сеть ганглионарных клеток сердца миног также находится в контакте с ганглионарными клетками Кювьеровых протоков, вероятно, относящихся к симпатической нервной системе.

Иннервация и особенности нервной регуляции сердца миног

Миноги считаются первыми позвоночными животными, у которых появляется иннервация сердца в виде *n. vagus* [47]. Автономный контроль работы сердца миног отличается от типичного паттерна регуляции сердечной функции высших позвоночных целым рядом особенностей. Так, сердце миног осуществляет свою функцию при полном отсутствии симпатического адренергического контроля. Симпатические цепи полностью отсутствуют, хотя рассеянные кластеры нейронов встречаются вдоль кардинальных вен в брюшной полости миног [58]. Несмотря на тот факт, что сердце миног лишено контроля со стороны симпатической нервной системы, эндотелиальная поверхность миокарда содержит хромаффинные клетки, которые могут высвобождать оказывающие влияние на сокращение кардиомиоцитов адреналин и норадреналин [22]. В отсутствие симпатической иннервации сердце миног демонстрирует положительные инотропный и хронотропный ответы на β -адренергическую стимуляцию [22].

Холинергический *n. vagus*, проходящий вдоль срединной яремной вены, осуществляет иннервацию стенки SV [22]. Показано, что стимуляция *n. vagus* активизирует работу сердца миног че-

рез аппарат никотиновых рецепторов, составляя уникальную особенность сердца миног; обычно у позвоночных стимуляция *n. vagus* вызывает брадикардию, опосредуемую мускариновыми рецепторами.

Проводящая система сердца миног

В настоящее время механизмы генерации сердечного ритма миног остаются практически не известны. Ультраструктурно сердечная мышца миноги сходна с таковой у других позвоночных [59]. Существует мнение, что миноги лишены собственного водителя ритма (т.е. обладают “нейрогенным сердцем”, требующим приложения внешнего воздействия для генерации сокращений) [48]. Вместе с тем, опираясь на опыты Д. Йенсена, [60] К. Ровайнен [59] пришел к заключению о существовании собственного, встроенного водителя ритма в сердце миног (“миогенное сердце”). Предполагается, что у миног механизм, задающий сердечный ритм, может быть подобен механизму, описанному для аневрального сердца миксин [60]; такое предположение важно с точки зрения филогенетического становления ритмогенерирующей ткани сердца. Вместе с тем существует вероятность того, что механизмы, отвечающие за воспроизведение сердечных сокращений, в двух группах *Cyclostomata* развивались независимыми путями. Одновременно чувствительная к изменениям кровяного давления часть механизма, регулирующего сердечные сокращения в миокарде желудочка морской миноги (*Petromyzon marinus*), обладает определенным сходством с таковой у представителя костистых рыб, радужной форели (*Salmo gairdneri*) [60].

Участие саркоплазматического ретикулума, Ca^{2+} и рианодиновых рецепторов в регуляции сократительной активности миокарда миног

SR кардиомиоцитов, играющий важную роль в управлении потоками ионов Ca^{2+} , у миног чрезвычайно развит [50]. Данный факт может свидетельствовать о том, что у общего предка всех позвоночных сопряжение между возбуждением и сокращением сердца (*excitation-contraction coupling*, *e-c coupling*) могло довольно сильно зависеть от запасов Ca^{2+} в саркоплазматической сети.

Известно, что каждое сердцебиение инициируется электрическим возбуждением SL кардиомиоцитов в форме ПД [50]. Возбуждение сопрягается с сокращением миоцита через кратковременное повышение внутриклеточной концентрации свободных ионов Ca^{2+} , величина которой отражает степень активации миоцита. Поступление Ca^{2+} из внеклеточного пространства действует как триггер для дальнейшего высвобождения ионов из внутриклеточных депо в SR через механизм Ca^{2+} -индуци-

рованного высвобождения (CICR) либо, если количество Ca^{2+} достаточно велико, то этот пул ионов может непосредственно активировать сокращение кардиомиоцита [50].

Было установлено, что SR сердца миноги обладает очень существенными запасами Ca^{2+} [50]. Количество высвобождаемого под действием кофеина депонированного в SR Ca^{2+} оказалось примерно в два раза больше депонированного SR Ca^{2+} в кардиомиоцитах млекопитающих, однако меньшие запасы Ca^{2+} в клетках форели [61, 62]. У млекопитающих большая часть содержащегося в SR Ca^{2+} (50–70%) высвобождается при каждом сердцебиении, что требует эффективных циклических переходов Ca^{2+} между цитозолем и SR от сокращения к сокращению миокарда. Было установлено, что в сердце миноги потребности в Ca^{2+} для активации миофиламентов совпадают с таковыми в сердце млекопитающих; однако, в отличие от млекопитающих запасы SR Ca^{2+} у миноги таковы, что их хватило бы для 2–3 сокращений [50].

Высвобождение ионов Ca^{2+} из SR происходит через рианодиновые рецепторы (RyR) – встроенные в мембраны SR Ca^{2+} -каналы (рианодин-чувствительные каналы). Ионы Ca^{2+} связываются с RyR, активируя их, что в свою очередь сопровождается увеличением внутриклеточной $[\text{Ca}^{2+}]$. Число RyR необычайно высоко в сердце миноги [50]: в желудочке экспрессия RyR достигает практически 68% от их количества у крысы и аналогично экспрессируемому количеству в желудочке налима (*Lota lota*) [63].

Показано, что характер электрической активности сердца (форма зубцов ЭКГ) у *Lampetra fluviatilis* сходен с ЭКГ миксины *E. cirrhatus* [28, 64]. Вместе с тем ЧСС миног оказалось значительно выше ЧСС миксин [11, 22]; в частности, ЧСС *L. fluviatilis* составляет порядка 34–50 ударов/мин [65]. Следовательно, можно предположить, что особенности *e-c*-сопряжения миног, нуждающихся в эффективной системе кровообращения для отлова своей добычи по сравнению со слабоактивными, питающимися падалью миксинами, обеспечивают относительно высокий сердечный выброс [11]. Подобное предположение может объяснить, почему у миксин отсутствуют признаки, которые характерны для более мощного сердца миног (в виде большего размера сердца, существенной зависимости сокращений от запасов SR Ca^{2+}). Возможно, что физиологические особенности *e-c*-сопряжения миног воспроизводят процессы, сопровождавшие сокращения миокарда общего предка всех позвоночных, однако впоследствии миксины утратили такие специфические качества [66].

*Адренергическая и холинергическая регуляция
входящих кальциевых токов в сердце миног*

Определенный интерес представляет адренергическая и холинергическая регуляция входящих кальциевых токов (ICa^{2+}) миокарда миноги. Индуцированное β -адреномиметиком изопреналином увеличение ICa^{2+} удостоверяет, что, несмотря на отсутствие адренергической иннервации, β -адренергические рецепторы присутствуют на кардиомиоцитах желудочка и они связаны с $SL Ca^{2+}$ -каналами. С другой стороны, нечувствительность ICa^{2+} к ацетилхолину показывает, что холинергическая стимуляция сердца миноги не опосредована $SL ICa^{2+}$. В совокупности эти результаты соответствуют предположению, что ацетилхолин косвенно может стимулировать сократимость миокарда миног, содействуя высвобождению КА из хромаффинных клеток [22]. В свою очередь, высвободившиеся под действием ацетилхолина КА связываются с β -адренорецепторами миоцитов сердца и таким образом увеличивают ICa^{2+} [64].

ОСОБЕННОСТИ АНАТОМИИ И ФИЗИОЛОГИИ СЕРДЦА КОСТИСТЫХ РЫБ

Особенности строения сердца костистых рыб

Сердце костистых рыб располагается вблизи жаберного аппарата в небольшой окологердечной полости и заключено в перикардиальный мешок (перикардиальную мембрану). Сердце состоит только из двух камер — предсердия и желудочка (двухкамерное сердце), хотя в анатомической традиции различают четыре исходных сегмента сердца в виде SV, предсердия, желудочка и луковицы аорты (*bulbus arteriosus*). Все отделы сердца рыб располагаются S-образно.

Главным компонентом стенки SV является соединительная ткань, соседствующая с эндотелием и эпикардом; кроме того, стенка SV оснащена варьирующим между видами количеством мышечных элементов — от сплошного мышечного слоя до полного его отсутствия [67, 68], что определяет слабую сократимость SV. Объем SV также существенно различается между видами; у некоторых видов рыб объем SV может быть равен объему предсердия [68]. Функциональная роль SV связана с инициацией и контролем сердечных сокращений, поскольку является местом расположения специализированных клеток в синоатриальной области [69] либо в месте соединения SV и Кювьеровых протоков [70]. Клапаны между SV и Кювьеровыми протоками, которые могли бы предотвратить ретроградный кровоток, отсутствуют [68].

Предсердие имеет вид мышечной камеры неправильной формы с тонкой трабекулированной стенкой [70]. Масса предсердия составляет приблизительно 8–25% массы желудочка и 0.01–0.03%

массы тела рыб. В отличие от млекопитающих у рыб объем предсердия приблизительно равен объему его желудочка [70, 71].

У костистых рыб на границе предсердия и желудочка мышечные волокна образуют кольцо компактного миокарда, образованного за счет аккреции слоев мышечных пучков независимо от наличия компактного слоя [72]. Более плотный, кольцеобразный AV-сегмент миокарда поддерживает клапаны и устанавливает структурные и функциональные связи между предсердием и желудочком; AV-сегмент иногда выделяют в отдельную часть сердца.

Клапан на границе предсердия и желудочка обычно состоит из двух листочков (двустворчатый клапан), которые содержат сгруппированные в плотное ядро многочисленные клетки с большим количеством соединительной ткани, коллагена и эластина [72]. Листочки прикрепляются к тканям, обрамляющим синоатриальное отверстие, и выступают в полость предсердия. Края листочков могут быть полностью свободными или прикрепляться к трабекулам предсердий. Клапан между камерами сердца может также отсутствовать [1].

Желудочек сердца рыб обеспечивает сердечный выброс и генерирует высокое давление крови. Масса желудочка может достигать 60–80% от общей массы сердца, а относительная масса желудочка варьирует от 0.035 до 0.38% [70]. Клетки желудочка содержат больше миофиламентов и митохондрий, чем клетки предсердия, и имеют много пузырьков диаметром 0.1–0.3 мкм, функция и содержимое которых не установлены [73].

По сравнению с предсердием желудочек отличается относительным разнообразием массы, морфологии, гистологии и васкуляризации, что заставляет говорить об отсутствии “типичной формы” сердца рыб [70]. Форма желудочка представлена тремя различными разновидностями — трубчатой, мешкообразной и пирамидальной [74]. Разные формы желудочка связаны с двумя структурно различными типами организации миокарда [75] — губчатого (трабекулярного) и компактного. Мышечные волокна губчатого (трабекулярного) миокарда имеют продольную, поперечную и наклонную ориентацию таким образом, чтобы уменьшить сопротивление ткани при заполнении и растяжении желудочка. Между пучками волокон губчатого миокарда наблюдаются многочисленные щелевидные пространства (лакуны), выстланные эндотелием, которые сообщаются между собой и с главной полостью (просветом) желудочка. *Spongiosa* составляет большую часть массы ткани желудочка; такая организация миокарда позволяет каждой отдельной лакуне функционировать по принципу “много маленьких сердец” в границах “большого” желудочка [79]. Компактная часть миокарда включает кортикальный слой — эпикард и субэпикард,

обеспечивает механические качества миокарда и способность выдерживать высокое давление крови. Смешанная разновидность миокарда характеризуется наличием кортикального слоя переменной толщины, наружного компактного и внутреннего губчатого слоев, в котором компактный слой получает оксигенированную кровь из коронарных сосудов [76].

У костистых рыб желудочки формируются преимущественно губчатым (трабекулярным) миокардом либо наружный слой губчатого миокарда соседствует с компактной разновидностью миокарда, представленного слоем более плотно упакованных кардиомиоцитов. Степень выраженности (толщина) компактного слоя миокарда сердечной камеры в значительной мере отражает его рабочий потенциал [77].

У костистых рыб существует достаточно тесная взаимосвязь между двигательной активностью, архитектурой миокарда и типом кровоснабжения желудочка. Так, малоподвижные виды обладают мешкообразными или трубчатыми желудочками, состоящими из трабекулярного миокарда и содержащими лакунарные венозные цепи [75, 76]. В свою очередь, физически активные, подвижные виды рыб “оснащены” большими желудочками пирамидальной формы с миоархитектурой смешанного типа, дополненной хорошо развитым коронарным кровоснабжением, которое поддерживает высокий метаболический запрос миокарда [75].

С учетом разнообразия вариантов организации миокарда желудочков была создана классификация сердец костистых рыб [76, 77], которая базируется на наличии/отсутствии компактного слоя, относительной его толщине и степени васкуляризации миокарда, что позволило выделить четыре основные морфологические категории (типы). Сердца I типа имеют полностью трабекулированные желудочки без компактного слоя, вместе с тем разделяясь еще на несколько разновидностей (подтипов). Большинство рыб обладают сердцем Ia подтипа, в котором венозная кровь, содержащаяся в просвете камеры и внутритрабекулярных пространствах желудочка (просветная кровь), обеспечивает единственный вариант кровоснабжения миокарда (отсюда термины венозное, лакунарное или аваскулированное сердце; например, *Ballistes carolinensis*) [70]. Сердца подтипов Ib и Ic характеризуются наличием поверхностной коронарной артерии, однако распределение ее русла ограничено либо эпикардом (подтип Ib, например, *Pleuronectes platessa*) либо непосредственно связями с внутритрабекулярными пространствами (подтип Ic, лишенные гемоглобина антарктические ледяные рыбы семейства *Channichthyidae*, *Nothotenia angustata*).

Желудочки остальных типов строения оснащены внешним компактным и внутренним трабекулярным слоями. Сердца типа II обладают капиллярами компактного слоя, отходящими от коронарных сосудов, которые отсутствуют в губчатой части миокарда (лососевые, *Oncorhynchus nerka*); желудочки типа III уже имеют сосуды не только в компактном слое, но и губчатой части миокарда (*Elasmobranchii*). Желудочки типа IV отличаются от желудочков типа III тем, что значительная часть их массы образована компактным миокардом (более 30%). Большинство костистых рыб, которые обладают компактным слоем миокарда, имеют желудочки типа II; активно передвигающиеся виды рыб являются обладателями желудочков типа IV (*Thunnini*, *Katsuwonus pelamis*).

Таким образом, типичное сердце рыб (“венозное сердце”) (рис. 1, [79, 80]) построено из губчатого (трабекулированного) миокарда, снабжается венозной кровью из межтрабекулярных пространств (трабекулярных полостей, лакун) [76], которые, в свою очередь, заполняются кровью из желудочка через сосуды Тебезия (Тебезиевы сосуды). В классическом варианте у рыб отсутствует коронарное кровообращение. При усложнении архитектуры сердца губчатая часть миокарда обеспечивается венозной кровью из трабекулярных лакун, а компактный слой получает артериальную кровь по гипобронхиальным артериям второй пары жаберных дуг.

По сравнению с сердцем гомойотермных животных (птиц, млекопитающих), сердце рыб обычно функционирует как область низкого давления, сталкиваясь с относительно низкими и переменными уровнями парциального давления кислорода (PO_2) [70, 78]. Среди позвоночных животных костистые рыбы демонстрируют самые высокие межвидовые различия не только в мио-ангио-архитектуре, но и в паттернах морфодинамических механических характеристик сердца [70, 78].

Луковица аорты имеет вид камеры грушевидной формы белого цвета и представляет собой расширенную часть брюшной аорты, которая состоит из гладкой мускулатуры, не имеет клапанов и функционирует как конденсатор, поддерживая непрерывный кровоток в направлении жаберных дуг. Эволюция четвертого отдела сердца, вероятно, связана с необходимостью демпфирования систолических колебаний кровяного давления и кровотока до того, как они достигнут капилляров жаберных ламелл.

Хромаффинные клетки рыб

У костистых рыб хромаффинные клетки содержатся преимущественно в стенках задних кардинальных вен, а также разбросаны в ткани передней (головной) почки [35]. Хромаффинные клетки по-

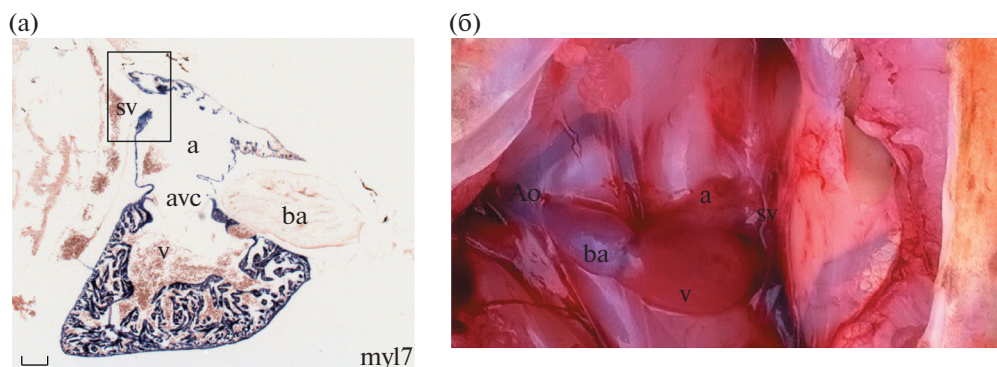


Рис. 1. “Венозное” сердце костистых рыб: а — сагиттальный разрез сердца *Danio rerio* [79]. б — Сердце *Scorpaena porcus* [80]. sv — венозный синус, а — предсердие, v — желудочек, ба — луковица аорты (*bulbus arteriosus*), avc — атриовентрикулярный канал, Ao — брюшная аорта.

лучают иннервацию преганглионарными холинергическими волокнами симпатической нервной системы [81]. У атлантической трески (*Gadus morhua*) электрическая стимуляция этих волокон [81], либо искусственное введение ацетилхолина [82] вызывает высвобождение КА. Следовательно, преобладающим механизмом мобилизации КА при стрессе *in vivo* является стимуляция хромаффинных клеток нервными волокнами [36]. Кроме того, вполне вероятно, что изменения в химическом составе крови, включая содержание кислорода [82], могут непосредственно вызывать высвобождение КА из хромаффинных клеток.

Вероятно, роль циркулирующих в крови КА в регуляции сердечно-сосудистой функции имеет меньшую значимость у костистых рыб [83] за счет развитой иннервации сосудов и сердечной ткани адренергическими вегетативными нервными волокнами.

Иннервация сердца рыб

Волокна, иннервирующие сердце костистых рыб, относятся к вегетативной нервной системе и имеют двойное происхождение — спинномозговые (симпатические) и ветви черепно-мозговых (краниальных, парасимпатических) нервов [1]. Краниальные волокна достигают сердца в составе парных сердечных ветвей *n. vagus*, тогда как симпатические волокна подходят к миокарду, присоединяясь к волокнам блуждающего нерва (отсюда термин “вагосимпатические стволы”), либо идут в составе независимых спинномозговых нервов [84]. Костистые рыбы являются первыми позвоночными, у которых симпатическая иннервация сердца осуществляется “вагосимпатическими стволами”. Подобный двойной контроль со стороны вегетативной нервной системы повышает адаптивные возможности сердца костистых рыб к меняющимся условиям водной среды. Костистых рыб можно считать самой ранней группой позвоночных, обладающих

как симпатическим, так и парасимпатическим контролем над сердцем. Блуждающий нерв реализует свой эффект в сердце костистых рыб через мускариновые холинорецепторы и вызывает тормозную реакцию, что проявляется в уменьшении ЧСС. В свою очередь изменение ингибирующего тонического воздействия *n. vagus*, обусловленные активностью преганглионарных нейронов сердца продолговатого мозга, являются преобладающими факторами, обеспечивающими у рыб кардиореспираторное взаимодействие [85]. Точный контроль ЧСС включает в себя модуляцию сердечного ритма к ритму дыхательного цикла, что может проявляться в кардиореспираторной синхронизации в формате “один к одному”.

Проводящая система сердца рыб

Для маркирования клеток сердца, наделенных способностью генерировать электрические импульсы — автоматизмом, у высших позвоночных животных используют экспрессию транскрипционных факторов *Isl1* и *Tbx3*. В частности, в миокарде *Danio rerio* *Isl1*- и *Tbx2b*-позитивные области были обнаружены на границе между SV и предсердием [84]. Установлено, что у *D. rerio* количество клеток, экспрессирующих *Isl1*, относительно невелико; *Isl1*-позитивные клетки образуют кольцообразную структуру специализированной сердечной ткани, которая отличается от более компактного SA-узла млекопитающих, имеющего веретенообразную форму либо форму запятой с четко дифференцированной структурой [79]. У млекопитающих экспрессия *Isl1* (*Isl1*-1) выявляется на ранних стадиях развития эмбрионов в прогениторных кардиальных клетках; в сердце взрослых животных экспрессия *Isl1* ограничивается только SA-узлом. Одновременно в кольцообразном SA-пейсмейкере *D. rerio* экспрессируются *HCN4* [1, 79, 86]. Кроме *D. rerio* специфическая ритмогенерирующая ткань

на стыке предсердия и SV была идентифицирована еще у нескольких видов рыб [67].

Окрашивание специализированной ткани SA-области показало, что она содержит волнистые нервные пучки, ганглионарные клетки с зернистой цитоплазмой (диаметром 12–22 мкм) и отчетливо отличающиеся от других клеток миокарда широкие мышечные волокна с крупными ядрами (модифицированные кардиомиоциты) [67].

Хотя доминирующий водитель ритма сердца большинства *Teleostei*, по-видимому, дислоцируется в области SA-“перекрестка” [87], оказалось, что такое его расположение не является универсальным. Например, у европейской камбалы (*Pleuronectes platessa*) клетки водителя ритма рассредоточиваются по всей стенке предсердия [73], а у обыкновенного речного угря (*Anguilla anguilla*) аналогичные клетки локализируются на границе между SV и протоками Кьюве.

Кроме того, специализированные клетки обнаруживаются не только в SA-области, но и, в гораздо меньшей степени, в атриовентрикулярной (AV) воронке [67]. В желудочке костистых рыб не установлено каких-либо высокоспециализированных проводящих участков миокарда; вместе с тем маркируемые при адгезии полисиаловой кислоты полосы трабекулярного миокарда, простирающиеся от предсердно-желудочкового канала до верхушки желудочка, по-видимому, обеспечивают его функциональную непрерывность [88]. Предполагается, что за счет этих компонентов миокарда сердце рыб способно активироваться от верхушки до основания желудочка (*the apex-to-base ventricular activation pattern*) подобно варианту активации сердца высших позвоночных, однако при явном отсутствии дифференцированных проводящих путей. Одновременно присутствующие в губчатом миокарде желудочка медленные проводящие мышечные волокна обеспечивают его двойную функцию в виде проведения возбуждения и сокращения *per se* [13].

Картирование электрической активности сердца рыб установило, что SA-область является местом проявления “нормальной” активности водителя ритма/проводящей системы [89], обеспечивающей поддержание сердечного ритма в пределах 20–35 ударов/мин [90]; кроме того, в AV-области присутствует второй водитель ритма [89], подключающийся к генерации ритма при удалении SA-структур. Клетки водителя ритма в SA- и AV-областях оснащены β 2-адренергическими и холинергическими мускариновыми рецепторами (M-холинорецепторы), т.е. сердце костистых рыб имеет все общепринятые признаки контроля сердца позвоночных со стороны автономной нервной системы.

Одновременно SA-узел атлантического лосося (*Salmo salar*) содержит набор натрийуретических пептидов — sCP (*salmon cardiac peptide*) и VNP (*ventricular natriuretic peptide*), что указывает на возмож-

ную нейромодуляторную и/или нейротрансмиттерную роль данных агентов в сердце костистых рыб, направленную на регуляцию кровяного давления и механической нагрузки сердца [67, 91]. Высвобождение синтезируемых миокардом натрийуретических пептидов происходит при растяжении тканей предсердия и желудочка, а также под действием нейрогуморальных стимулов, сопровождающих развитие сердечной недостаточности.

Водитель ритма сердца рыб (включая механизмы его нейрогуморальной регуляции) функционально сопоставим с SA-узлом млекопитающих [88]. Для костистых рыб описано равномерное (изотропное) распространение электрического импульса в предсердии [90]. Миокард рыб AV-области выполняет ту же роль, что и AV-узел высших позвоночных, т.е. создает временную задержку между сокращением предсердия и желудочка и предотвращает возникновение предсердных тахикардий [88, 90]. Тем не менее существование быстропроводящего компонента в желудочковом миокарде как функционального эквивалента системы пучка Гиса — волокон Пуркинье остается дискуссионным [88]. Несмотря на отсутствие быстропроводящих волокон у рыб существует четко скоординированный механизм распространения желудочкового сокращения [1].

Таким образом, очевидно, что специфическая ткань, обеспечивающая ритмические сокращения миокарда у *Teleostei*, не обладает организованными узлами или проводящими путями [90], что отражает ее гораздо более простую организацию по сравнению с высшими позвоночными животными [92].

Ионные механизмы генерации сердечного ритма рыб (HCN-каналы)

Результаты исследований механизмов генерации ритма у костистых рыб поддерживают непрекращающиеся дискуссии об относительной роли мембранных и кальциевых часов в механизмах генерации сердечного ритма.

При изучении ионных механизмов регуляции сократимости сердца кумжи (*Salmo trutta fario*) была показана экспрессия шести изоформ гена (транскриптов), кодирующих HCN-каналы (HCN1, HCN2a, HCN2ba, HCN2bb, HCN3 и HCN4) [93]. Общее количество HCN-транскриптов, отмечаемое в ткани SA-пейсмекера форели, было выше по сравнению с предсердием и желудочком в 4.0 и 4.9 раза, соответственно. HCN3 и HCN4 являлись основными изоформами субъединиц каналов, представляющими около 35.8 и 25.0%, соответственно, от общего числа HCN-транскриптов.

Кроме SA-ткани транскрипты HCN-каналов экспрессировались в некотором количестве по всему миокарду *S. trutta fario*, однако I_f отмечался только в незначительной субпопуляции SA-клеток

(24%) и полностью отсутствовал в миоцитах предсердия и желудочка [93], что свидетельствовало об отсутствии ведущей роли I_f в воспроизведении сердечного ритма. Интересен тот факт, что ткани SA-пейсмейкера бурой форели практически в равной степени содержали цАМФ-нечувствительные (HCN3 и HCN1) и цАМФ-чувствительные изоформы субъединиц (HCN4 и HCN2a) ионных каналов, тогда как предсердие и желудочек были оснащены преимущественно цАМФ-нечувствительными субъединицами. Физиологическое значение этих различий остается неясным при отсутствии функционального I_f , что в значительной мере противоречит модели мембранных часов.

Вместе с тем, опыты с эмбрионами *Danio rerio* — носителями мутации *slow mo (smo)*, ограничивающей быструю составляющую I_f и вызывающую брадикардию (2-кратное снижение ЧСС) [94], все же предоставляют веские генетические доказательства непосредственного участия I_f в генерации и контроле сердечного ритма. При *smo*-мутации было найдено избирательное снижение быстрого кинетического компонента I_f при сохранении медленного компонента тока, что заставляет предполагать существование двух “кинетических” разновидностей каналов, обеспечивающих I_f [94]. Наличие только одной разновидности каналов с измененной “мутантной” кинетикой противоречило бы устойчивости медленного компонента I_f . По-видимому, существует несколько избыточных или резервных механизмов генерации ритма [94]; проявлением одного из таких механизмов может быть сохраняющийся при *smo* медленный компонент I_f . В любом случае очевидное нарушение существенного компонента I_f позволяет сохранить определенную способность генерировать ритм и поддерживает проводимость миокарда. Вместе с тем молекулярные основы генерации ритма остаются плохо изученными, что требует установления роли гена *smo* в качестве носителя информации о самом канале или его регуляторе.

Согласно модели мембранных часов, кроме призванного играть доминирующую роль в воспроизведении ритма I_f , предполагается участие и других ионных каналов и транспортеров SL миоцитов, включая K^+ -ток задержанного выпрямления (I_{Kr} и I_{Ks}), Ca^{2+} -токи T- и L-типа (I_{CaT} и I_{CaL}), натрий-калиевый ток ($I_{Na,K}$), фоновый ток (*steady-state background current*, I_{ST}). Отсутствие I_f у *S. trutta fario* [93] может указывать на существование альтернативного/резервного механизма генерации ритма в виде модели так называемых сопряженных часов (*the coupled clock*). Основным нерешенным вопросом в механизме воспроизведения ритма сердца кужмы является источник входящего тока, который вызывает раннюю диастолическую деполяризацию в тот момент, когда исчезают выходя-

щие K^+ -токи. Если в модели мембранных часов роль источника деполяризации осуществляет I_f , то в сопряженных часах такую функцию выполняет в основном натрий-кальцевый ток ($I_{Na,Ca}$). Другие альтернативные варианты могут включать I_{CaT} , I_{ST} , $I_{Na,K}$ и, возможно, I_{CaL} , осуществляемый через $Ca_v1.3$ -каналы.

Модель ритмогенеза — Ca^{2+} -часов — объясняет обеспечение сердечных сокращений ритмическими спонтанными переходами внутриклеточного Ca^{2+} между SR и субсарколеммальным цитозолем: поглощение Ca^{2+} саркоплазматической Ca^{2+} -АТФазой приводит к заполнению SR Ca^{2+} -депо и периодическому высвобождению Ca^{2+} из SR через рианодиновые или инозитолтрисфосфатные рецепторы. Поскольку внутриклеточный Ca^{2+} -цикл напрямую не влияет на величину мембранного потенциала, Ca^{2+} -часы как таковые не могут обеспечить генерацию ПД клеток водителя ритма; следовательно, Ca^{2+} -часы должны быть связаны с мембранными часами, чтобы сформировать функциональный водитель ритма [93]. Сопряжение Ca^{2+} -часов с мембранными часами происходит посредством тока Na^+/Ca^{2+} -обменника (NCX), когда высвобождаемый SR Ca^{2+} вытесняется из клетки непосредственно через электрогенный обменник. В модели сопряженных часов цикличность переходов SR Ca^{2+} играет доминирующую роль в формировании сердечного ритма и реакциях на вегетативную регуляцию, тогда как I_f и другие части мембранных часов играют меньшую, хотя и необходимую роль в контроле ритмогенеза. Принимая во внимание, что роль SR в инициации сокращения сердца у рыб намного меньше, чем у млекопитающих, вероятно, участие SR Ca^{2+} и механизмы сопряженных часов будут не столь существенным для работы SA-пейсмейкера рыб [93]. По-видимому, модель мембранных часов и HCN-каналы должны обеспечить альтернативное объяснение работы механизма генерации ритма сердца рыб. Вместе с тем остается возможность “разночтения” роли HCN-каналов в упомянутых процессах за счет различий в характерных для разных изоформы HCN генетических последовательностях, что может определять изоформ-специфичные и видоспецифичные функции каналов [95].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бесчелюстные рыбообразные и костистые рыбы представляют разные ветви эволюционного древа позвоночных, отражающие постепенное усложнение анатомических и физиологических признаков внутри таксономических групп. Отсутствие позвоночных элементов у миксин, по-видимому, является атрибутом вторичной дегенерации критических морфологических характеристик, определяю-

ших их генеральную принадлежность к подтипу *Vertebrata* [96].

Эволюционное становление *Cyclostomata* и костистых рыб сопровождается структурной и функциональной диверсификацией системы кровообращения и архитектуры сердца, что способствует однонаправленному кровотоку и генерации высокого кровяного давления. Также очевиден тот факт, что эволюционный прогресс работает на “создание” более быстрой эффекторной системы регуляции сердечной деятельности и двойного (возбуждающего/тормозного) контроля функций миокарда [10].

Известно, что замкнутые системы кровообращения позвоночных полагаются на строго однонаправленный кровоток, управляемый единственной доминирующей ритмогенерирующей структурой [10]. В сердце круглоротых и рыб поддерживается ограничительный тренд существования одного доминирующего водителя ритма, характерный для высших позвоночных животных. Несмотря на определенные анатомо-морфологические различия строения сердца в рассматриваемых таксономических группах, существует поразительная степень эволюционной сохранности основных способов генерации и передачи возбуждения в пределах миокарда. HCN-каналы являются неким универсальным молекулярным механизмом генерации сердечного ритма, появившимся в первых систематических группах позвоночных [44]. Очевидно, что наличие и вовлечение HCN-каналов в воспроизведение ритмических сокращений миокарда в архаичных таксономических группах животных является фундаментальным, “законсервированным” механизмом, передаваемым по эволюционной лестнице высшим позвоночным; очевидно, что дальнейшее изучение HCN-каналов предоставляет новые возможности для поиска средств терапии аритмий различного генеза. Вместе с тем особенности физиологических процессов в сердце *Cyclostomata* и отдельных представителей костистых рыб с высокой степенью устойчивости к гипоксии могут служить источником данных для поиска средств терапии сердечной недостаточности.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках госзадания (№ гос. регистрации АААА-А18-118021490093-4) и при поддержке РФФИ (проект №20-04-00037 и № 20-44-920001).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Icardo J.M.* Heart Morphology and Anatomy. *Fish Physiology*. 36: 1–54. 2017.
<https://doi.org/10.1016/bs.fp.2017.05.002>
2. *Grimes A.C., Kirby M.L.* The outflow tract of the heart in fishes: anatomy, genes and evolution. *Fish Biol.* 74 (5): 983–1036. 2009
<https://doi.org/10.1111/j.1095-8649.2008.02125.x>
3. *Yamauchi A.* Fine Structure of Fish Heart. The Hearts and Heart-like Organs. V. 1 / eds. G.H. Bourne, G.H. Bourne. New York: Academic Press. 119–148. 1980.
4. *Asnani A., Peterson R.T.* The zebrafish as a tool to identify novel therapies for human cardiovascular disease. *Dis. Model Mech.* 7: 763–767. 2014.
<https://doi.org/10.1242/dmm.016170>
5. *Chico T.J.A., Ingham P.W., Crossman D.C.* Modeling Cardiovascular Disease in the Zebrafish. *Trends Cardiovasc. Med.* 18 (4): 150–155. 2008.
<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2008.04.002>
6. *Kuraku S., Kuratani S.* Time Scale for Cyclostome Evolution Inferred with a Phylogenetic Diagnosis of Hagfish and Lamprey cDNA Sequences. *Zool. Sci.* 23: 1053–1064. 2006.
<https://doi.org/10.2108/zsj.23.1053>
7. *Байрамов А.В., Ермакова Г.В., Кучерявый А.В., Зарайский А.Г.* Миноги – “живые ископаемые” в исследованиях раннего развития и регенерации позвоночных. *Онтогенез*. 49 (5): S3–S14. 2018. [*Bayramov A.V., Ermakova G.V., Kucheryavyy A.V., Zarskiy A.G.* Lampreys – “Living Fossils” in Researches of Early Development and Regeneration of the Vertebrates. *Ontogenesis*. 49 (5): S3–S14. 2018. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/S0475145018080013>
8. *Farrell A.P., Stecyk J.A.W.* The heart as a working model to explore themes and strategies for anoxic survival in ectothermic vertebrates. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 147 (2): 300–312. 2007.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.01.021>
9. *Abou Chakra M., Hall B.K., Stone J.R.* Using information in taxonomists' heads to resolve hagfish and lamprey relationships and recapitulate craniate–vertebrate phylogenetic history. *Historical Biology*. 25 (5): 652–660. 2014.
<https://doi.org/10.1080/08912963.2013.825792>
10. *Burkhard S., van Eif V., Garric L., Christoffels V.M., Bakkers J.* On the Evolution of the Cardiac Pacemaker. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 4 (2): 4. 2017.
<https://doi.org/10.3390/jcdd4020004>
11. *Farrell A.P.* Cardiovascular systems in primitive fishes. *Fish physiology: Primitive fishes* / eds. D.J. McKenzie, A.P. Farrell, C.J. Brauner. New York: Elsevier. 53–120. 2007.
12. *Baker D.W., Sardella B., Rummer J.L., Sackville M., Brauner C.J.* Hagfish: Champions of CO₂ tolerance question the origins of vertebrate gill function. *Sci. Rep.* 5: 11182. 2015.
<https://doi.org/10.1038/srep11182>
13. *Jensen B., Boukens B.J.D., Postma A.V., Gunst Q.D., van den Hoff M.J.B., Antoon F. Moorman M., Wang T., Christoffels V.M.* Identifying the evolutionary building blocks of the cardiac conduction system. *PLOS one*. 7 (9): e44231. 2012.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044231>

14. Hol R., Johansen K. A cineradiographic study of the central circulation in the hagfish, *Myxine glutinosa* L. J. Exp. 37: 469–473. 1960.
15. Satchell G.H. Cardiac function in the hagfish, *Myxine (Myxinoidea: Cyclostomata)*. Acta Zool. 67: 115–122. 1986.
16. Johnsson M., Axelsson M. Control of the systemic heart and the portal heart of *Myxine glutinosa*. J. Exp. Biol. 199: 1429–1434. 1996.
17. Forster M.E., Axelsson M., Farrell A.P., Nilsson S. Cardiac function and circulation in hagfishes. Can. J. Zool. 69: 1985–1992. 1991.
<https://doi.org/10.1139/z91-277>
18. Icardo J.M., Colvee E., Schorno S., Lauriano E.R., Fudge D.S., Glover C.N., Zaccane G. Morphological analysis of the hagfish heart. I. The ventricle, the arterial connection and the ventral aorta. J. Morphol. 277 (3): 326–340. 2016
<https://doi.org/10.1002/jmor.20498>
19. Randall D.J., Davie P.S. The Hearts of Urochordates and Cephalochordates. Hearts and Heart-like organ / eds. G.H. Bourne. New York: Academic Press. 41–59. 1980.
<https://doi.org/10.1016/C2013-0-10405-9>.
20. Chapman C.B., Jensen D., Wildenthal K. On circulatory control mechanisms in the Pacific hagfish. Circ. Res. 12: 427–440. 1963.
21. Cox G.K., Sandblom E., Farrell A.P. Cardiac responses to anoxia in the Pacific hagfish, *Eptatretus stoutii*. J. Exp. Biol. 213 (21): 3692–3698. 2010.
<https://doi.org/10.1242/jeb.046425>
22. Augustinsson K.B., Fänge R., Johnels A., Östlund E. Histological, physiological and biochemical studies on the heart of two cyclostomes, hagfish (*Myxine*) and lamprey (*Lampetra*). J. Physiol. 131 (2): 257–276. 1956.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1956.sp005461>
23. Johansen K. Circulation in the hagfish, *Myxine glutinosa* L. Biol. Bull. 118 (2): 289–295. 1960.
24. Forster M.E. The Blood Sinus System of Hagfish: Its Significance in a Low-pressure Circulation. Comp. Biochem. Physiol. 116 (3): 239–244. 1997.
[https://doi.org/10.1016/S0300-9629\(96\)00215-0](https://doi.org/10.1016/S0300-9629(96)00215-0)
25. Wilson C.M., Roa J.N., Cox G.K., Tresguerres M., Farrell A.P. Introducing a novel mechanism to control heart rate in the ancestral Pacific hagfish. J. Exp. Biol. 219: 3227–3236. 2016.
<https://doi.org/10.1242/jeb.138198>
26. Cox G.K., Sandblom E., Richards J.G., Farrell A.P. Anoxic survival of the Pacific hagfish (*Eptatretus stoutii*). J. Comp. Physiol. 181 (3): 361–371. 2011.
<https://doi.org/10.1007/s00360-010-0532-4>
27. Satchell G.H. Physiology and form of fish circulation. Cambridge: Cambridge University Press. 235 P. 1991.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511983719>.
28. Davie P.S., Forster M.E., Davison B., Satchell G.H. Cardiac Function in the New Zealand Hagfish, *Eptatretus cirrhatum*. Physiol. Zool. 60 (2): 233–240. 1987.
29. Helle K.B., Miralto A., Pihl K.E., Tota B. Structural organization of the normal and anoxic heart of *Scyllium stellare*. Cell Tissue Res. 231 (2): 399–414. 1983.
<https://doi.org/10.1007/bf00222190>
30. Poupa O., Ask J.A., Helle K.B. Absence of a calcium paradox in the cardiac ventricle of the Atlantic hagfish (*Myxine glutinosa*). Comp. Biochem. Physiol. 78 (1): 181–183. 1984.
[https://doi.org/10.1016/0300-9629\(84\)90113-0](https://doi.org/10.1016/0300-9629(84)90113-0)
31. Lomsky' M., Ekroth R., Poupa O. The calcium paradox and its protection by hypothermia in human myocardium. Eur. Heart J. 4 (H): 139–142. 1983.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/4.suppl_h.139
32. Bloom G., Östlund E., von Euler U.S., Lishajko F., Ritzen M., Adams-Ray J. Studies on catecholamine-containing granules of specific cells in cyclostome hearts. Acta Physiol. Scand. 53 (185): 1–34. 1961.
33. Hirsch E.F., Jellinek M., Cooper T. Innervation of the Systemic Heart of the California Hagfish. Circulation Research, XIV: 212–217. 1964.
34. Bernier N.J., Perry S.F. Control of the catecholamine and serotonin release from the chromaffin tissue of the Atlantic hagfish. J. Exp. Biol. 199: 2485–2497. 1996.
35. Perry S.F., Fritsche R., Thomas S. Storage and release of catecholamines from chromaffin tissue of the Atlantic hagfish *Myxine glutinosa*. J. Exp. Biol. 183: 165–184. 1993.
36. Randall D.J., Perry S.F. Catecholamines. Fish Physiology—The Cardiovascular System. Vol. XIIB / eds. W.S. Hoar, D.J. Randall, A.P. Farrell. New York: Academic Press. 255–300. 1992.
[https://doi.org/10.1016/S1546-5098\(08\)60011-4](https://doi.org/10.1016/S1546-5098(08)60011-4)
37. Axelsson M., Farrel A.P., Nilsson S. Effects of hypoxia and drugs on the cardiovascular dynamics of the Atlantic hagfish *Myxina glutinosa*. J. Exp. Biol. 151: 297–316. 1990.
38. Forster M.E. Cardiovascular Function in Hagfishes. The Biology of Hagfishes/ eds. J.M. Jorgensen, J.P. Lomholt, R.E. Weber, H. Malte. London: Springer. 237–258. 1998.
39. Marvin W.J. Jr, Hermsmeyer K., McDonald R.I., Roskoski L.M., Roskoski R. Ontogenesis of cholinergic innervation in the rat heart. Circ. Res. 46 (5): 690–695. 1980.
<https://doi.org/10.1161/01.res.46.5.690>
40. Jensen B., Boukens B.J.D., Wang T., Moorman A.F.M., Christoffels V.M. Evolution of the Sinus Venosus from Fish to Human. J. Cardiovasc. Dev. Dis. 1: 14–28. 2014.
<https://doi.org/10.3390/jcdd1010014>
41. Wilson C.M., Farrell A.P. Pharmacological characterization of the heartbeat in an extant vertebrate ancestor, the Pacific hagfish, *Eptatretus stoutii*. Comp. Biochem. Physiol. 164 (1): 258–263. 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.09.013>
42. Jensen D. The aneural heart of the hagfish. Ann. NY Acad. Sci. 127 (1): 443–458. 1965.
43. Randall D. The circulatory system. Fish Physiology: The Nervous System, Circulation and Respiration / eds. W. Hoar, D. Randall. Academic Press: New York. 133–172. 1970. Academic Press: New York.
[https://doi.org/10.1016/S1546-5098\(08\)60129-6](https://doi.org/10.1016/S1546-5098(08)60129-6).

44. Wilson C.M., Stecyk J.A.W., Couturier C.S., Nilsson G.E., Farrell A.P. Phylogeny and effects of anoxia on hyperpolarization-activated, cyclic nucleotidedegated channel gene expression in the heart of a primitive chordate, the Pacific hagfish (*Eptatretus stoutii*). J. Exp. Biol. 216: 4462–4472. 2013.
<https://doi.org/10.1242/jeb.094912>
45. Marionneau C., Couette B., Liu J., Li H., Mangoni M.E., Nargeot J., Lei M., Escande D., Demolombe S. Specific pattern of ionic channel gene expression associated with pacemaker activity in the mouse heart. J. Physiol. 562: 223–234. 2005.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.074047>
46. Moosmang S., Stieber J., Zong X., Hofmann F., Ludwig A. Cellular expression and functional characterization of four hyperpolarization-activated pacemaker channels in cardiac and neuronal tissues. Eur. J. Biochem. 268 (6): 1646–1652. 2001.
<https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2001.02036.x>
47. Wang T. Evolution of the Cardiovascular Autonomic Nervous System in Vertebrates. Primer on the Autonomic Nervous System/ eds. D. Robertson, I. Biaggioni, G. Burnstock, P.A. Low, J.F.R. Paton. Oxford: Academic Press. 669–674. 2012.
48. Shattock M.J., Rosen M.R. The control of heart rate: the physiology of the sinoatrial node and the role of the If current. Dialogues in Cardiovascular Medicine. 11 (1): 5–17. 2006.
49. Fänge R. The circulatory system. The Biology of Lampreys/ eds. M.W. Hardisty, I.C. Potter. London: Academic. 2: 241–259. 1972.
50. Vornanen M., Haverinen J. A significant role of sarcoplasmic reticulum in cardiac contraction of a basal vertebrate, the river lamprey (*Lampetra fluviatilis*). Acta Physiol. 207 (2): 269–279. 2013.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02479.x>
51. Wright G.M. Structure of the conus arteriosus and ventral aorta in the sea lamprey, *Petromyzon marinus*, and the Atlantic hagfish, *Myxine glutinosa*: microfibrils, a major component. Can. J. Zool. 62 (12): 2445–2456. 1984.
<https://doi.org/10.1139/z84-361>
52. Hardisty M.W. Biology of the Cyclostomes. Springer: London. 428 P. 1979.
53. Macey D.J., Clarke L.M., Potter I.C. Basal oxygen consumption, ventilatory frequency, and heart rate during the protracted spawning run of the Southern Hemisphere lamprey *Geotria australis*. J. Comp. Physiol. 161 (5): 525–531. 1991.
54. Johansen K., Lenfant C., Hanson D. Gas exchange in the lamprey, *Entosphenus tridentatus*. Comp. Biochem. Physiol. 44 (1): 107–119. 1973.
55. Otsuka N., Chihara J., Sakurada H., Kanda S. Catecholamine-storing cells in the cyclostome heart. Arch. Histol. Jpn. 40: 241–244. 1977.
https://doi.org/10.1679/aohc1950.40.supplement_241
56. Dashow L., Epple A. Plasma catecholamines in the lamprey: intrinsic cardiovascular messengers? Comp. Biochem. Physiol. 82 (1): 119–122. 1985.
[https://doi.org/10.1016/0742-8413\(85\)90217-8](https://doi.org/10.1016/0742-8413(85)90217-8)
57. Jensen B. Cardioregulation in an aneural heart. Comp. Biochem. Physiol. 2 (3): 181–192. 1961.
[https://doi.org/10.1016/0010-406X\(61\)90061-5](https://doi.org/10.1016/0010-406X(61)90061-5)
58. Nilsson S., Holmgren S. The Autonomic Nervous System and Chromaffin Tissue in Hagfishes. The Biology of Hagfish/ eds. J.M. Jorgensen, J.P. Lomholt, R.E. Weber, H. Malte. London: Chapman & Hall. 480–495. 1998.
59. Rovainen C.M. Neurobiology of lampreys. Physiol. Rev. 59 (4): 1007–1077. 1979.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1979.59.4.1007>
60. Jensen D. Intrinsic cardiac rate regulation in the sea lamprey, *Petromyzon marinus* and rainbow trout, *Salmo gairdneri*. Comp. Biochem. Physiol. 30 (4): 685–690. 1969.
[https://doi.org/10.1016/0010-406X\(69\)92147-1](https://doi.org/10.1016/0010-406X(69)92147-1)
[_blank10.1016/0010-406X\(69\)92147-1](https://doi.org/10.1016/0010-406X(69)92147-1)
61. Hove-Madsen L., Llach A., Tort L. Quantification of calcium release from the sarcoplasmic reticulum in rainbow trout atrial myocytes. Pflügers Arch. 438: 545–552. 1999.
<https://doi.org/10.1007/s004249900082>
62. Haverinen J., Vornanen M. Comparison of sarcoplasmic reticulum calcium content in atrial and ventricular myocytes of three teleost fish species. Am. J. Physiol. 297: R1180–R1187. 2009.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00022.2009>
63. Vornanen M. Temperature and Ca²⁺ dependence of [³H]ryanodine binding in the burbot (*Lota lota* L.) heart. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 290 (2): R345–351. 2006.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00443.2005>
64. Haverinen J., Egginton S., Vornanen M. Electrical Excitation of the Heart in a Basal Vertebrate, the European River Lamprey (*Lampetra fluviatilis*). Physiol. Biochem. Zool. 87 (6): 817–828. 2014.
<https://doi.org/10.1086/678954>
65. Claridge N., Potter I.C. Oxygen consumption, ventilatory frequency and heart rate of lampreys (*Lampetra fluviatilis*) during their spawning run. J. Exp. Biol. 63 (1): 193–206. 1975.
66. Heimberg A.M., Cowper-Sallari R., Sémon M., Donoghue P.C.J., Peterson K.J. From the Cover: microRNAs reveal the interrelationships of hagfish, lampreys, and gnathostomes and the nature of the ancestral vertebrate. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 107 (45): 19379–19383. 2010.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1010350107>
67. Yousaf M.N., Amin A.B., Koppang E.O., Vuolteenaho O., Powell M.D. Localization of natriuretic peptides in the cardiac pacemaker of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). Acta Histochem. 114 (8): 819–826. 2012.
<https://doi.org/10.1016/j.acthis.2012.02.002>
68. Farrell A.P., Smith F. Cardiac Form, Function and Physiology. Fish Physiology. 36: 155–264. 2017.
<https://doi.org/10.1016/bs.fp.2017.07.001>
69. Haverinen J., Vornanen M. Temperature acclimation modifies sinoatrial pacemaker mechanism of the rainbow trout heart. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 292: R1023–R1032. 2007.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00432.2006>
70. Farrell A.P., Jones D.R. The heart. Fish Physiology. XIA / eds. W.S. Hoar, D.J. Randall, A.P. Farrell. Academic Press: San Diego. 1–73. 1992.
71. Randall D.J. Functional Morphology of the Heart in Fishes. Am. Zool. 8: 179–189. 1968.
<https://doi.org/10.1093/icb/8.2.179>

72. Icardo J.M., Colvée E. The atrioventricular region of the teleost heart. A distinct heart segment. *Anat. Rec.* 294 (2): 236–242. 2011.
<https://doi.org/10.1002/ar.21320>
73. Santer R.M., Cobb J.L.S. The fine structure of the heart of the teleost, *Pleuronectes platessa* L. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie.* 131 (4): 1–14. 1972.
<https://doi.org/10.1007/BF00307196>
74. Icardo J.M. The Teleost Heart: A Morphological Approach. Ontogeny and phylogeny of the vertebrate heart/ eds. D. Sedmera, T. Wang. New York: Springer. 35–53. 2012.
https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3387-3_2
75. Simões K., Vicentini C.A., Orsi A.M., Cruz C. Myoarchitecture and vasculature of the heart ventricle in some freshwater teleosts. *J. Anat.* 200 (5): 467–475. 2002.
76. Tota B., Cimini V., Salvatore G., Zummo G. Comparative study of the arterial and lacunary systems of the ventricular myocardium of elasmobranchs and teleost fishes. *Am. J. Anat.* 167 (1): 15–32. 1983.
<https://doi.org/10.1002/aja.1001670103>
77. Tota B., Garofalo F. Fish Heart Growth and Function: From Gross Morphology to Cell Signaling and Back. Ontogeny and Phylogeny of the Vertebrate Heart. Springer Science & Business Media. 55–74. 2012.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3387-3>
78. Tota B., Cerra M.C., Gattuso A. Catecholamines, cardiac natriuretic peptides and chromogranin A: evolution and physiopathology of a ‘whip-brake’ system of the endocrine heart. *J. Exp. Biol.* 213: 3081–3103. 2010.
<https://doi.org/10.1242/jeb.027391>
79. Tessadori, F., van Weerd J.H., Burkhard S.B., Verkerk A.O., de Pater E., Boukens B.J., Vink A., Christoffels V.M., Bakkers J. Identification and functional characterization of cardiac pacemaker cells in zebrafish. *PLoS One.* 7 (10): e47644. 2012.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047644>
80. Kolesnikova E.E., Golovina I.V. Oxidoreductase Activities in Oxyphilic Tissues of the Black Sea Ruff *Scorpaena porcus* under Short-term Hydrogen Sulfide Loading. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 56 (5): 459–470. 2020.
<https://doi.org/10.1134/S0022093020050099>
81. Nilsson S., Abrahamsson T., Grove D.J. Sympathetic nervous control of adrenaline release from the head kidney of the cod, *Gadus morhua*. *Comp. Biochem. Physiol.* 55 (2): 123–127. 1976.
[https://doi.org/10.1016/0306-4492\(76\)90034-4](https://doi.org/10.1016/0306-4492(76)90034-4)
82. Perry S.F., Fritsche R., Kinkead R., Nilsson S. Control of catecholamine release *in vivo* and *in situ* in the Atlantic cod (*Gadus morhua*) during hypoxia. *J. Exp. Biol.* 155: 549–566. 1991.
83. Fritsche R., Nilsson S. Cardiovascular and ventilatory control during hypoxia. *Fish Ecophysiology* / eds. J.C. Rankin, F.B. Jensen. London: Chapman & Hall. 180–206. 1993.
<https://doi.org/10.1007/978-94-011-2304-4>
84. Nilsson S., Holmgren S. Cardiovascular control by purines, 5-hydroxytryptamine, and neuropeptides. *Fish Physiology.* Vol XX (eds W.S. Hoar, D.J. Randall and A.P. Farrell), Academic Press, New York. Pp.180–206. 1992.
85. Taylor E.W., Leite C.A.C., Levings J.J. Central control of cardiorespiratory interactions in fish. *Acta histochem.* 111 (3): 257–267. 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.acthis.2008.11.006>
86. Stoyek M.R., Croll R.P., Smith F.M. Intrinsic and extrinsic innervation of the heart in zebrafish (*Danio rerio*). *J. Comp. Neurol.* 523 (11): 1683–1700. 2015.
<https://doi.org/10.1002/cne.23764>
87. Santer R.M. Morphology and innervation of the fish heart. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 89: 1–102. 1985.
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-70135-1>
88. Sedmera D., Reckova M., deAlmeida A., Sedmerova M., Biermann M., Volejnik J., Sarre A., Raddatz E., McCarthy R.A., Gourdie R.G., Thompson R.P. Functional and morphological evidence for a ventricular conduction system in zebrafish and *Xenopus* hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 284 (4): H1152eH1160. 2003.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00870.2002>
89. Stoyek M.R., Quinn T.A., Croll R.P. Zebrafish heart as a model to study the integrative autonomic control of pacemaker function. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 311 (3): H676–H688. 2016.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00330.2016>
90. Šolc D. The heart and heart conducting system in the kingdom of animals: A comparative approach to its evolution. *Exp. Clin. Cardiol.* 12 (3): 113–118. 2007.
91. Donald J.A., Vomachka A.J., Evans D.H. Immunohistochemical localization of natriuretic peptides in the brains and hearts of the spiny dogfish *Squalus acanthias* and the Atlantic hagfish *Myxine glutinosa*. *Cell Tissue Res.* 270 (3): 535–545. 1992.
<https://doi.org/10.1007/BF00645056>
92. Burggren W.W., Christoffels V.M., Crossley D.A., Enok S., Farrell A.P., Hedrick M.S., Hicks J.W., Jensen B., Moorman A.F.M., Mueller C.A., Skovgaard N., Taylor E.W., Wang T. Comparative cardiovascular physiology: future trends, opportunities and challenges. *Acta Physiol.* 210: 257–276. 2014.
<https://doi.org/10.1111/apha.12170>
93. Hassinen M., Haverinen J., Vornanen M. Small functional If current in sinoatrial pacemaker cells of the brown trout (*Salmo trutta fario*) heart despite strong expression of HCN channel transcripts. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 313 (6): R711–R722. 2017.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00227.2017>
94. Baker K., Warren K.S., Yellen G., Fishman M.C. Defective ‘pacemaker’ current (I_h) in a zebrafish mutant with a slow heart rate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94: 4554–4559. 1997.
<https://doi.org/10.1073/pnas.94.9.4554>
95. Jackson H.A., Marshall C.R., Accili A. The evolution and structural diversification of Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel genes. *Physiol. Genomics.* 29: 231–245. 2007.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00142.2006>
96. Ota K.G., Fujimoto S., Oisi Y., Kuratani S. Late development of hagfish vertebral elements. *J. Exp. Zool.* 320 (3): 129–139. 2013.
<https://doi.org/10.1002/jez.b.22489>

ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL PECULIARITIES OF THE HEART IN JAWLESS AND JAWED FISH

E. E. Kolesnikova

*Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas, Russian Academy of Sciences, Sevastopol, Russia
e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru*

The heart of jawless fish (*Cyclostomata*; lamprey, hagfish) and jawed fish (*Teleostei*) is homologous to the heart of higher vertebrates. A study of this organ in archaic *Cyclostomata* and *Teleostei*, which are different in their evolutionary “ages”, genetic characteristics and hypoxia tolerance, is of particular interest in the search for the factors that determine myocardial resistance to oxygen deficiency. *Cyclostomata* and *Teleostei* share the same branchial type of respiration and the presence of only one circle of blood circulation. The principal contractile organ that provides blood circulation, the branchial heart, consists of two chambers. Hagfish make up the oldest class of extant vertebrates whose circulation is maintained by the non-innervated (aneural) branchial heart and three sets of accessory “hearts”. Lampreys are the first vertebrates whose heart receives innervation from the vagus nerve. In turn, *Teleostei* are the first to receive sympathetic innervation of the heart from the vagosympathetic trunks. In the heart of *Cyclostomata* and *Teleostei*, no signs of the cardiac conduction system similar to that in higher vertebrates were found, which does not negate the existence of a well-coordinated mechanism for the propagation of myocardial excitation–contraction coupling. The mechanism of cardiac rhythm generation links the electrical processes that arise in the myocardium with the expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels (HCN channels). In the heart of hagfish and teleosts, six isoforms of HCN channels are expressed. The regulated distribution density of HCN channels in the myocardium may be a precursor of the cardiac conduction system which characterizes higher vertebrates. The expression of the three cardiac HCN isoforms (HCN2, HCN3 and HCN4) in such a relict taxon as hagfish suggests their presence in the myocardium of the common ancestor of vertebrates before the divergence with *Myxiniiformes*. This may also suggest a particular significance of HCN2, HCN3 and HCN4 in the formation of cardiac activity at the time of the emergence of a multi-chambered myogenic heart. It is assumed that the evolutionary progress in the archaic groups of primitive vertebrates was aimed at the “creation” of a faster effector system for the regulation of cardiac activity and dual (excitatory/inhibitory) control of myocardial functions.

Key words: cyclostomes, fish, heart, hypoxia, cardiac conduction system, HCN channels