

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 597.5:591.147

### НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СТЕРОИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У КОСТИСТЫХ РЫБ

**Н. Л. Рендаков**

*Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»,  
Петрозаводск, Россия*

Стероидные гормоны – важные регуляторы функций организма, связанных с размножением, стрессом и метаболизмом. В данном обзоре представлены сведения о путях биосинтеза стероидных гормонов у представителей класса костистых рыб в сравнении со стероидогенезом у млекопитающих (на примере человека), а также описана система стероидных рецепторов, при этом более подробно изложены сведения о рецепции кортикостероидов. Раскрытие минералокортикоидной регуляции у рыб представлено в историческом аспекте. Приведены сведения об участии кортикостероидов в осморегуляции костистых рыб, механизмы которой значительно отличаются от таковых у наземных позвоночных. Несмотря на большое сходство в путях биосинтеза стероидных гормонов у рыб и млекопитающих, имеется несколько существенных различий, а именно: 1) отсутствие у костистых рыб способности к биосинтезу альдостерона, 2) возможность синтеза стероидов, индуцирующих созревание (СИС), у костистых рыб и 3) различия в путях биосинтеза андрогенов.

**Ключевые слова:** стероидные гормоны; глюкокортикоиды; минералокортикоиды; стероидогенез; осморегуляция; кортизол; альдостерон.

#### **N. L. Rendakov. SOME ASPECTS OF STEROID REGULATION IN TELEOSTS**

Steroid hormones are essential regulators of the organism functions connected with reproduction, stress and metabolism. The present review gives information on steroid hormones biosynthesis pathways in members of the class Teleostei in comparison with steroidogenesis in mammals (specifically humans), as well as on the system of steroid receptors, the corticosteroid reception being presented in more detail. Uncovering of the mineralocorticoid regulation in fish is described in retrospective. Generic knowledge is given on the involvement of corticosteroids in osmoregulation in teleosts, which differs significantly from that in tetrapods. Despite the high similarity in the pathways of steroid hormones biosynthesis in bony fishes and mammals, there are some essential differences, i. e. 1) the inability of teleosts to synthesize aldosterone, 2) the ability of teleosts to synthesize maturation inducing steroids (MIS), and 3) differences in androgen biosynthesis pathways.

**Key words:** steroid hormones; glucocorticoids; mineralocorticoids; steroidogenesis; osmoregulation; cortisol; aldosterone.

---

## **Общие сведения о стероидных гормонах**

Стероидный гормон можно определить как вещество, являющееся производным тетрациклического углеводорода стерана (циклопентанпергидрофенантрена) и обладающее всеми необходимыми признаками гормона (синтезируется железистой тканью, секретируется в кровь, воздействует на ткани-мишени).

По физико-химическим свойствам стероиды относятся к липидам и могут относительно свободно перемещаться в пределах клеточных мембран и липидных капель. Транспорт стероидных молекул в водорастворимой фракции цитозоля и плазмы крови осуществляется специальными белками-переносчиками (альбумином, глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и транскортином).

Несмотря на то что большая часть стероидных гормонов связана в организме с транспортными белками, принято считать, что влияние этих гормонов на клетки организма зависит от концентрации свободных (несвязанных) гормонов [Chun et al., 2014; Rove et al., 2014]. Эта концепция получила название «гипотезы свободных гормонов» (“free hormone hypothesis”). Гипотеза свободных гормонов подвергалась сомнению, поскольку было показано, что некоторые эффекты половых стероидов могут быть опосредованы эндоцитозом этих гормонов в связанном с белками виде [Adams, 2005; Hammes et al., 2005; Rosner, 2006; Willnow, Nykjaer, 2006].

Можно было бы ожидать, что стероидные гормоны, как и холестерин, из которого они происходят, должны прочно встраиваться в плазматические мембраны, однако для них показано свободное перемещение с одной стороны липидного бислоя на другой (чего не наблюдается в случае холестерина), а также быстрая диффузия сквозь мембранные барьеры [Oren et al., 2004]. В переносе стероидов у рыб участвует ГСПГ [Vobe et al., 2010], а транскортин (кортикостероид-связывающий глобулин, КСГ) у рыб практически не изучен.

У рыб, как и у человека, стероидные гормоны выполняют множество функций, связанных с эмбриональным развитием, детерминацией пола и половой дифференцировкой, метаболизмом (в особенности с обменом глюкозы и минеральных веществ), иммунными реакциями, осморегуляцией, суточными ритмами, спариванием, размножением и поведением

в целом [Hsu et al., 2006; Tokarz et al., 2015]. Отсутствие адекватной гормональной поддержки этих функций лежит в основе многих патологий [см. обзоры Chaby, 2016; Collomp et al., 2016].

Эффекты стероидов делят в настоящее время на две большие группы – геномные и негеномные [Delville, 1991; Paul, Purdy, 1992; Olsen, Sapp, 1995; Wehling, 1995; Jiang et al., 2014; Hammes, Davis, 2015]. В случае работы геномных механизмов, которые можно назвать классическими, гормоны регулируют транскрипцию генов-мишеней. Физиологические изменения при этом развиваются относительно медленно, в течение нескольких часов, и действие гормонов может подавляться ингибиторами транскрипции и трансляции. Негеномные эффекты стероидных гормонов не связаны с воздействием на генетический аппарат клетки, что позволяет им проявляться гораздо быстрее – в течение секунд или минут. При этом ингибиторы транскрипции и трансляции неспособны подавить эти эффекты [Brann et al., 1995; Falkenstein et al., 2000; Norman et al., 2004; Jiang et al., 2014]. Установлено, что стероидогенез может протекать и за пределами желез внутренней секреции, в частности, в головном мозге, коже и адипоцитах. Стероиды, способные оказывать быстрые негеномные эффекты на мозг и поведение, называют нейроактивными, а те из них, которые синтезируются в мозге *de novo*, – нейростероидами [Stoffel-Wagner, 2001; Dubrovsky, 2005; Follesa et al., 2006; Strous et al., 2006; Mensah-Nyagan et al., 2008; Viero, Dayanithi, 2008; Carta et al., 2012; Schiller et al., 2014].

Цель представленного обзора – обобщить современные данные о биосинтезе и рецепции стероидных гормонов, а также изложить сведения об участии кортизола в осморегуляции у представителей класса костистых рыб (Teleostei).

## **Особенности биосинтеза стероидных гормонов у костистых рыб**

Исследования в области нейроэндокринологии, основоположниками которой являются прежде всего Джеффри Харрис [Harris, 1948, 1972], а также Нобелевские лауреаты Роже Гиймен [Guillemin, Rosenberg, 1955] и Эндрю Шалли [Schally et al., 1971], позволили выяснить, что регуляция многих метаболических и поведенческих реакций осуществляется посредством эндокринных «осей» [Raisman, 1997]. В эти оси

входят гипоталамус, гипофиз и периферические эндокринные железы.

У костистых рыб биосинтез стероидных гормонов регулируют две оси – «гипоталамус-гипофиз-интерреналовая ткань» и «гипоталамус-гипофиз-гонады» [Liley, Stacey, 1983; Nagahama, 1994; Liu et al., 2011; Löhr, Hammerschmidt, 2011; Tokarz et al., 2015; Ubuka, Parhar, 2018]. Стероидогенез происходит прежде всего в гонадах и интерреналовой ткани, а также в головном мозге [Alsop, Vijayan, 2009; Diotel et al., 2011; Beitel et al., 2014; Yu et al., 2014; Petersen et al., 2015]. Интерреналовая железистая ткань рыб функционально гомологична надпочечникам млекопитающих [Chai et al., 2003; Civinini, Gallo, 2007]. Она состоит из тяжей и конгломератов специализированных клеток в головной почке костистых рыб и может претерпевать периодическую перестройку и обновление структуры, что показано на примере колюшки трехиглой (*Gasterosteus aculeatus*) [Civinini, Gallo, 2007].

У рыб, как и у млекопитающих, все классы стероидных гормонов синтезируются из общего предшественника – холестерина [Miller, Auchus, 2011; Miller, 2013; Tokarz et al., 2015]. Вообще, холестерин может синтезироваться многими животными и растениями [Tarkowská, Strnad, 2016], однако интересно, что насекомые неспособны синтезировать холестерин *de novo* и должны потреблять экзогенные стероиды для его синтеза [Clark, Block, 1959; Huang et al., 2008].

Первый этап синтеза стероидов состоит в отщеплении боковой цепи от молекулы холестерина и превращении его в прегненолон. Эта реакция катализируется ферментом CYP11A1, относящимся к суперсемейству цитохромов P450 [Chung et al., 1986, 1997], и является скоростью-лимитирующей при синтезе всех стероидов [Hsu et al., 2006], однако ее скорость определяется не только активностью CYP11A1, но также и скоростью доставки холестерина от липидных капелек к внутренней мембране митохондрий [Shen et al., 2016]. Доступность холестерина для CYP11A1 зависит, в частности, от стероидогенного острого регуляторного белка (steroidogenic acute regulatory protein, StAR) [Bose et al., 2008; Levi et al., 2009; Miller, Bose, 2011]. StAR переносит гидрофобный холестерин через водную среду межмембранного пространства митохондрий и таким образом влияет на скорость-лимитирующий этап стероидогенеза [Nematollahi et al., 2012].

Прегненолон может иметь в организме самостоятельное значение, поскольку относится к нейростероидам [Marx et al., 2011], однако

чаще он является интермедиатом в синтезе других стероидов. Посредством ферментативных модификаций стероидного ядра, то есть при добавлении/удалении функциональных групп, из прегненолона могут быть синтезированы представители всех семейств стероидов позвоночных животных, а именно стероиды прегнанового (C<sub>21</sub>-стероиды), андростанового (C<sub>19</sub>-стероиды) и эстранового (C<sub>18</sub>-стероиды) семейств [Tokarz et al., 2013b, 2015]. Следует обратить внимание, что структурная классификация стероидов по количеству углеродных атомов и строению молекулы не всегда соответствует функциональной классификации, что особенно отчетливо проявляется при попытках разграничить глюкокортикоиды и минералокортикоиды.

Сначала из прегненолона синтезируются прегнановые стероиды, которые могут рассматриваться как производные C<sub>21</sub>-стероида прегнана (рис. 1). Из C<sub>21</sub>-стероидов в дальнейшем могут быть синтезированы стероиды с меньшим числом углеродных атомов. К прегнановым стероидам относятся прогестины (гормоны яичников, например, прогестерон) и кортикостероиды (гормоны коры надпочечников).

Кортикостероиды, в свою очередь, подразделяют по функции на глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Глюкокортикоиды регулируют главным образом углеводный и белковый обмен, минералокортикоиды – водно-солевой обмен. Это разделение во многом условно, так как природные глюкокортикоиды могут обладать и некоторой минералокортикоидной активностью. Кроме того, у рыб отсутствует альдостерон [Bern, 1967; Gilmour, 2005], являющийся основным минералокортикоидом человека и, по-видимому, других млекопитающих [Müller, 1995; Schiffer et al., 2015]. Вместо альдостерона минералокортикоидное действие у рыб осуществляется главным образом кортизолом через глюкокортикоидные рецепторы (GR) [Mommsen et al., 1999; McCormick et al., 2008; Takahashi, Sakamoto, 2013], а роль 11-дезоксикортикостерона (ДОК) как минералокортикоида, которую предполагали в некоторых работах [Gilmour, 2005; Sturm et al., 2005; Stolte et al., 2008; Bernier et al., 2009], представляется сомнительной [McCormick et al., 2008; Takahashi, Sakamoto, 2013; Tokarz et al., 2015].

В гонадах 17-гидроксипрегненолон и 17-гидроксипрогестерон могут метаболизироваться в половые гормоны, причем женские половые гормоны (C<sub>18</sub>-стероиды) образуются из мужских (C<sub>19</sub>-стероидов) с помощью фермента ароматазы, ароматизирующей А-кольцо стероидной молекулы. Основным женским половым гор-

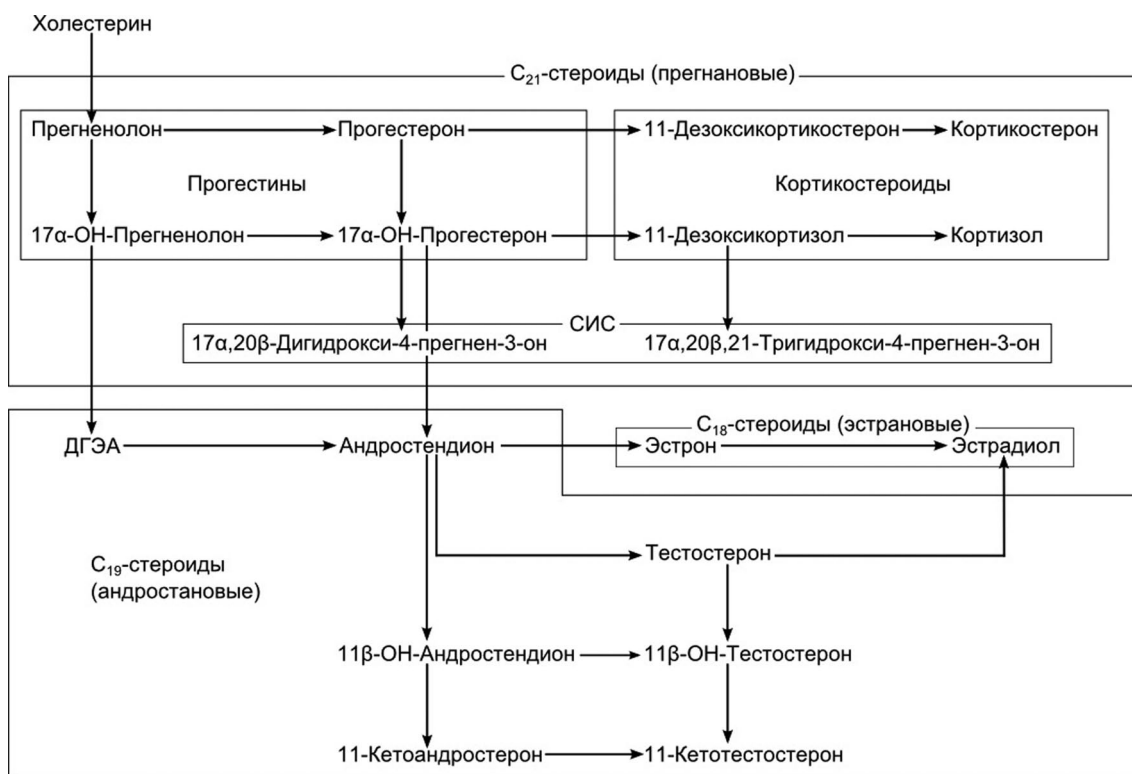


Рис. 1. Схема биосинтеза стероидных гормонов у костистых рыб

Fig. 1. Steroid hormones biosynthesis in teleosts

моном, или эстрогеном, как у млекопитающих, так и у рыб является эстрадиол. Основным андрогеном у рыб является 11-кетотестостерон, а не тестостерон и 5 $\alpha$ -дигидротестостерон, как у млекопитающих [Mindnich et al., 2005; Hsu et al., 2006]. Пути синтеза половых стероидов начинаются либо с дегидроэпиандростерона (ДГЭА), либо с андростендиона (рис. 1).

Большая часть генов стероидогенеза клонирована, а их экспрессия изучена, однако степень изученности сильно варьирует в зависимости от гена, вида и конкретных исследовательских задач. Например, гены таких цитохромов P450 как фермента, расщепляющего боковую цепь холестерина (*cyp11a1*), 17 $\alpha$ -гидроксилазы (*cyp17a*) и ароматазы (*cyp19a1*) наиболее изучены, поскольку соответствующие им белки являются тремя важными регуляторными участками стероидогенеза [Tokarz et al., 2015].

При сравнении пути биосинтеза стероидов у костистых рыб со стероидогенезом у человека [Miller, Auchus, 2011; Tokarz et al., 2015] обращает на себя внимание консерватизм основной части этого пути, однако имеются также и различия в трех важных направлениях (табл.). Различия следующие: 1) неспособность костистых рыб к биосинтезу альдостерона, 2) синтез стероидов, индуцирующих созревание, (СИС)

у костистых рыб и 3) расхождение путей биосинтеза андрогенов.

У костистых рыб кортикостерон обычно является конечным продуктом в пути биосинтеза (рис. 1), тогда как у человека этот гормон может служить интермедиатом в синтезе альдостерона. У млекопитающих альдостерон стимулирует реабсорбцию ионов натрия и хлора в почечных канальцах, что способствует удержанию воды в организме, кроме того, этот гормон активирует секрецию ионов калия, водорода и аммония, воздействуя на минералокортикоидный рецептор (MR) [Cooke et al., 1988; Tokarz et al., 2015]. Рецепторы MR были обнаружены у костистых рыб, но у них они активируются кортизолом [Sturm et al., 2005; Vernier et al., 2009; Pippal et al., 2011]. У костистых рыб альдостерон до сих пор не был обнаружен и, по-видимому, у них отсутствует [Bern, 1967; Gilmour, 2005]; не удалось обнаружить и фермент, синтезирующий этот гормон [Jiang et al., 1998; Baker, 2003; Gilmour, 2005; Bridgham, 2006; Scholz, Mayer, 2008]. Вопрос о том, какое вещество является естественным физиологическим лигандом рецепторов MR у костистых рыб, пока остается нерешенным [Gilmour, 2005; Prunet et al., 2006; McCormick et al., 2008; Löhr, Hammerschmidt, 2011; Baker, Katsu, 2017].

Различия в биосинтезе стероидных гормонов у костистых рыб и человека

Differences in steroid hormones biosynthesis between teleosts and human

	Костистые рыбы Teleosts	Человек Human
Кортикостероиды Corticosteroids	Альдостерон отсутствует Aldosterone is missing	Альдостерон имеется Aldosterone is present
Стероиды, индуцирующие созревание (СИС) Maturation inducing steroids (MIS)	Имеются Present	Отсутствуют Missing
Андрогены Androgens	11-Кетотестостерон 11-Ketotestosterone	Тестостерон, 5 $\alpha$ -дигидротестостерон Testosterone, 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone

В эволюционном плане альдостерон впервые появляется у представителей надотряда двоякодышащих (Dipnoi), относящихся к надклассу лопастеперых (Sarcopterygii) [Joss et al., 1994; Rossier et al., 2016; Baker, Katsu, 2017]. Двоякодышащие рыбы являются предками надкласса четвероногих (наземных) позвоночных (Tetrapoda) [Woolston, 2013].

Уникальной чертой стероидогенеза костистых рыб является биосинтез стероидов, индуцирующих созревание, а именно 17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -дигидрокси-4-прегнен-3-она (17,20 $\beta$ -P или DHP) и 17 $\alpha$ ,20 $\beta$ ,21-тригидрокси-4-прегнен-3-она (20 $\beta$ -S) ферментом HSD20B из 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона и 11-дезоксикортизола соответственно. 17,20 $\beta$ -P действует как СИС в основном у лососеобразных, карпообразных, сомообразных и атериноподобных, тогда как 20 $\beta$ -S является СИС у окунеобразных [Nagahama, Yamashita, 2008; Clelland, Peng, 2009; Tokarz et al., 2015]. Эти стероиды индуцируют у костистых рыб созревание яйцеклеток, у человека они отсутствуют. Кроме того, ген, отвечающий за синтез СИС, а именно *hsd20b*, к настоящему времени был обнаружен лишь у костистых рыб.

Имеются значительные различия в синтезе андрогенов у костистых рыб и человека. Лигандом андрогеновых рецепторов (AR) у костистых рыб является 11-кетотестостерон (11-КТ) [Kime, 1993; Borg, 1994; Lokman et al., 2002; Olsson et al., 2005; de Waal et al., 2008; Tokarz et al., 2015], тогда как у человека активными андрогенами служат тестостерон (Т), а также более активный гормон 5 $\alpha$ -дигидротестостерон (ДГТ) [Mooradian et al., 1987; Luu-The, Labrie, 2010; Luu-The, 2013]. Это различие связано с различием в путях биосинтеза. У костистых рыб 11-КТ синтезируется через 11 $\beta$ -гидроксиандрогены. Эти метаболиты не встречаются у человека, поскольку путь синтеза андрогенов человека в основном задействует реакции восстановления в положениях 5 $\alpha$  и 3 $\alpha$  [Miller, Auchus, 2011].

Кроме того, у рыб и человека различаются характер экспрессии и субстратные предпочтения ферментов этого пути. Например, 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа 3-го типа у человека экспрессируется почти исключительно в яичках [Moeller, Adamski, 2009], тогда как ее ортолог у данио-рерио экспрессируется более широко [Mindnich et al., 2005]. Было показано, что *in vitro* оба фермента катализируют превращение андростендиона в тестостерон и 11-кетоандростендиона в 11-кетотестостерон, хотя последняя реакция не наблюдается у человека *in vivo*. Напротив, фермент HSD17B3 рыбки данио-рерио не способен превращать андростерон в андростандиол, то есть не осуществляет реакцию, которая осуществляется человеческим HSD17B3 [Mindnich et al., 2005]. Такое существенное различие в области биохимии андрогенов у костистых рыб и человека, как использование 11-КТ вместо Т и ДГТ, может быть подвергнуто сомнению, поскольку в плазме крови черного толстоголова (*Pimephales promelas*) был обнаружен ДГТ, который обладал андрогенной активностью [Margiotta-Casaluci, Sumpter, 2011; Margiotta-Casaluci et al., 2013]. Поскольку ДГТ был обнаружен только у вышеупомянутого вида рыб, то его роль у этого вида, а также в целом у костистых рыб требует дальнейшего изучения [Martyniuk et al., 2013].

У самцов рыб, проявляющих родительское поведение, происходит снижение уровня 11-КТ в плазме крови, когда период ухаживания за самкой сменяется стадией заботы о потомстве. Это характерно, например, для акантохромиса полиакантуса (*Acanthochromis polyacanthus*) [Pankhurst et al., 1999], северной рыбы-мичмана (*Porichthys notatus*) [Knapp et al., 1999] и колюшки трехиглой (*Gasterosteus aculeatus*) [Páll et al., 2002]. Интересно, что эта закономерность (снижение уровня андрогенов при переходе к заботе о потомстве) наблюдается и у других позвоночных – у птиц [Van Duyse et al., 2000] и у человека [Gettler et al., 2011]. Предполага-

ется, что снижение склонности к риску после рождения потомства является выгодной эволюционной стратегией [Stein et al., 2016].

Известно, что надкласс лучеперых рыб Actinopterygii (куда включается класс костистых, Teleostei) претерпел полногеномную дупликацию, которой не было у наземных позвоночных [Taylor et al., 2003; Meyer, Van de Peer, 2005; Tokarz et al., 2015]. Дублицированные гены могут иметь различную судьбу, например, их экспрессия может подавляться мутациями, они могут подвергаться неофункционализации, приобретая новые полезные функции, а также может наблюдаться сосуществование пары генов при дивергенции их регуляции и экспрессии [Hughes, 1994; Conant, Wolfe, 2008; Glasauer, Neuhauss, 2014]. Что касается генов стероидогенеза у костистых рыб, то невозможно сказать о какой-то общей судьбе дублицированных копий этих генов. Например, у рыбки данио-рерио многие дублицированные гены были потеряны или их экспрессия оказалась подавленной [Busby et al., 2010; Tokarz et al., 2013b], тогда как у других видов (например, у *Carassius auratus*, *Oncorhynchus mykiss*, *Fugu rubripes*) имеются множественные функциональные копии [Maglich, 2003; Pittman et al., 2013; Zhang et al., 2014]. Предполагается, что приобретение дифференциальной регуляции и экспрессии дублицированных генов в зависимости от типа ткани и стадии развития является общей характеристикой генов стероидогенеза у костистых рыб [Tokarz et al., 2015].

### **Рецепторы стероидных гормонов у костистых рыб**

У рыб, как и у других позвоночных животных, рецепторы стероидных гормонов подразделяются на два типа: «классические» ядерные и мембранные, обуславливающие негеномные эффекты [Hammes, Levin, 2007; Thomas, 2012]. Для ядерных рецепторов многих видов костистых рыб хорошо изучены характер экспрессии и особенности связывания лигандов [Tokarz et al., 2015]. Как и в случае генов ферментов стероидогенеза, у многих костистых рыб наблюдается дубликация генов ядерных рецепторов стероидов. Кроме того, некоторые ядерные рецепторы имеют сплайс-варианты, что дополнительно усложняет и номенклатуру этих белков, и исследование их физиологической роли.

Выделяют пять типов ядерных рецепторов стероидных гормонов: прогестероновые (PR), глюкокортикоидные (GR), минералокортикоидные (MR), эстрогеновые (ER) и андрогеновые (AR).

Большой интерес представляет вопрос о кортикостероидной рецепции у рыб, поскольку в этой области имеются существенные различия в гормональной регуляции рыб и млекопитающих.

У млекопитающих стероидные гормоны коры надпочечников делятся на два класса – глюкокортикоиды и минералокортикоиды, причем каждый из классов имеет собственные рецепторы [Discouret, 1995]. Исследования кортикостероидов у рыб показали, что у этих животных глюкокортикоид кортизол обладает как глюко-, так и минералокортикоидной активностью [Bern, Madsen, 1992; Sturm et al., 2005]. Так, этот гормон является ключевым фактором адаптации к морской воде [Pickford et al., 1970; Foskett et al., 1983] и регулирует работу хлоридных клеток (ионоцитов) при адаптации к пресной воде [Flik, Perry, 1989; Laurent, Perry, 1990].

У млекопитающих кортизол тоже связывается как с GR, так и с MR и способен индуцировать транскрипционную активность через рецепторы обоих типов. Кроме того, MR обычно имеют в 10 раз более высокое сродство к кортизолу, чем GR; по этой причине данные рецепторы изначально обозначали как GR типа I и типа II соответственно [Krozowski, Funder, 1983; Reul et al., 2000]. Помимо кортизола MR могут активироваться также минералокортикоидом альдостероном. Однако, поскольку уровень кортизола в плазме крови значительно (в 100–1000 раз) выше, чем уровень альдостерона [Farman, 1999], предполагается, что в нормальных условиях MR должны быть постоянно заняты кортизолом. Специфическая реакция на альдостерон может осуществляться лишь некоторыми клетками, которые обладают механизмами, ограничивающими доступ кортизола к рецепторам. Например, в некоторых клетках MR локализованы с ферментом 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (HSD11b2), которая селективно инактивирует кортизол и кортикостерон, но не альдостерон [Funder et al., 1988]. Существуют и другие механизмы инактивации кортизола [Cooke et al., 1988; Fuller et al., 2012]. Предполагается, что в тканях, в которых MR присутствуют без подобных механизмов, они действуют как высокоаффинные рецепторы кортизола [Greenwood et al., 2003; Tokarz et al., 2013a].

### **Роль кортизола в осморегуляции у костистых рыб**

Считается, что все представители класса костистых рыб являются осмо- и ионорегуля-

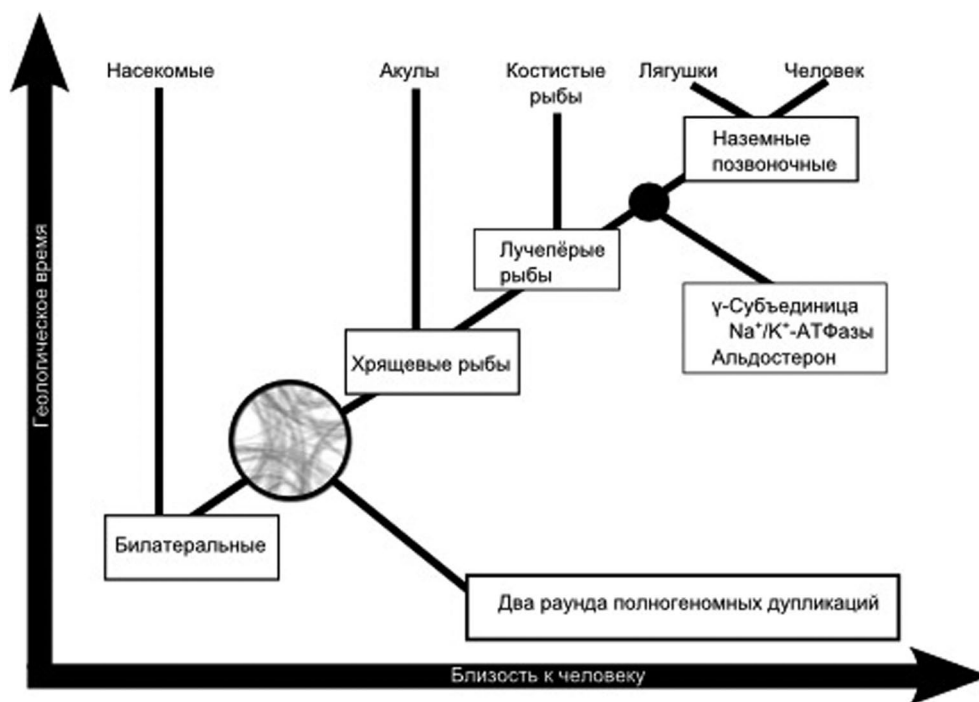


Рис. 2. Возникновение компонентов альдостероновой регуляции на геохронологической шкале [по: Rossier et al., 2015, в модификации]

Fig. 2. Emergence of components of the aldosterone regulation in geological time after [Rossier et al., 2015, with modifications]

торами, то есть они способны поддерживать отличие ионного состава и осмолярности внеклеточных жидкостей организма от ионного состава и осмолярности среды. Осмолярность плазмы крови костистых рыб поддерживается на уровне одной трети от таковой морской воды [McCormick, 2001]. У осмо- и ионоконформеров, к которым относятся морские миксины, целакантообразные и хрящевые рыбы, ионный состав и/или осмолярность плазмы крови близки к таковой морской воды [Judd, 2012; Moyes, Schulte, 2014].

Большинство (95 %) видов костистых рыб относятся к стеногалинным, т. е. способным жить либо в пресной воде, либо в морской, тогда как остальные виды являются эвригалинными и имеют возможность адаптироваться к большим изменениям солености [McCormick, 2001; Tokarz et al., 2015]. К эвригалинным видам относятся рыбы, населяющие устья рек, например, представители отряда карпозубообразные (Cyprinodontiformes), или мигрирующие между пресной и соленой водой в ходе своего естественного жизненного цикла, например, атлантический лосось и проходные виды осетровых.

В морской воде жабры костистых рыб активно экскретируют ионы, что необходимо для компенсации притока ионов из гипертоничес-

кой среды и связано со значительными энергетическими затратами. Пресноводные рыбы, напротив, поглощают соли из менее осмолярной водной среды. В обоих случаях большое количество энергии тратится на активное перемещение ионов, прежде всего на работу  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы [De Renzis, Bornancin, 1984].

Функциональная  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза состоит из двух основных субъединиц –  $\alpha$  и  $\beta$ , которые нековалентно связаны в  $\alpha\beta$ -гетеродимер, у наземных позвоночных этот комплекс дополняется  $\gamma$ -субъединицей [Richards, 2003; Geering, 2008; Rossier et al., 2015].  $\gamma$ -Субъединица (FXD2) появилась на геохронологической шкале одновременно с альдостероном (рис. 2), который регулирует экспрессию  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в почках наземных позвоночных [Rossier et al., 2015]. В жабрах микижи были открыты три различные изоформы  $\alpha 1$ -субъединицы –  $\alpha 1a$ ,  $\alpha 1b$  и  $\alpha 1c$  [Richards, 2003; Madsen et al., 2009]. Дальнейшие исследования показали, что экспрессия изоформы  $\alpha 1a$  необходима для адаптации к морской воде, а изоформы  $\alpha 1b$  – к пресной [Bystriansky et al., 2007; Tipsmark et al., 2011; Judd, 2012].

При акклимации к пресной воде кортизол повышает экспрессию пресноводной изоформы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы (NKAa1a) [Bernier et al., 2009], что приводит к увеличению поглощения

ионов натрия [Kumai et al., 2012]. При акклимации к морской воде происходит усиление экскреции ионов натрия и хлора эпителием жабр; этот эффект обеспечивается совместным действием кортизола, соматотропина и инсулиноподобного фактора роста I [McCormick, 2001]. Обнаружено, что при этом кортизол индуцирует экспрессию морской изоформы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы (NKAa1b) [Bernier et al., 2009]. В кишечнике кортизол индуцирует поглощение соли и воды [Veillette et al., 1995].

Минералокортикоидная функция кортизола у рыб была обнаружена более 20 лет назад. Так, у эвригалинных видов, адаптирующихся к морской воде, кортизол повышает активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, а также  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортера (NKCC) в жабрах [Wood, Marshall, 1994]. Участие кортизола и глюкокортикоидных рецепторов в осморегуляции подтвердилось исследованиями, демонстрирующими, что антагонист глюкокортикоидных рецепторов мифепристон (RU486) подавляет адаптацию рыб к изменению солёности воды [Veillette et al., 1995]. Эти результаты не отменяли факта глюкокортикоидного действия кортизола, в частности, его роли в адаптациях к стрессовым воздействиям, что позволило Томасу Моммсену с соавторами утверждать, что кортизол выполняет у рыб и глюкокортикоидные, и минералокортикоидные функции [Mommensen et al., 1999]. В дальнейшем Стивен МакКормиком было установлено, что роль кортизола в осморегуляции является двойственной, поскольку у эвригалинных видов он участвует в адаптации как к солёной, так и к пресной воде. Специфическую адаптацию в этих случаях обеспечивают другие гормоны, а именно гормон роста и пролактин, эффекты которых антагонистичны [McCormick, 2001]. Примерно в это время начинается цикл работ, пытающихся обосновать, что физиологическим лигандом MR у костистых рыб может являться 11-дезоксикортикостерон (ДОК) [Gilmour, 2005; Sturm et al., 2005; Prunet et al., 2006; Stolte et al., 2008; Bernier et al., 2009]. Однако эксперименты *in vivo* показали, что как ДОК, так и MR в осморегуляции рыб играют минимальную роль [McCormick et al., 2008; Takahashi, Sakamoto, 2013]. Вопрос о потенциальном лиганде рецептора MR у костистых рыб, а также о необходимости существования такого лиганда не решен до сих пор [Takahashi, Sakamoto, 2013; Tokarz et al., 2015; Baker, Katsu, 2017]. Показано, что экспрессия MR рыб значительно выше в мозге, чем в органах, участвующих в осморегуляции [Greenwood et al., 2003; Sturm et al., 2005; Arterbery et al., 2010]. Высказано предположение, что ре-

цепторы MR у рыб могут быть связаны с регуляцией поведения [Takahashi, Sakamoto, 2013].

В целом можно отметить, что механизмы, посредством которых кортизол воздействует на различные аспекты осморегуляции, сложны и, вероятно, зависят от вида рыб и от экологических условий [McCormick, 2001; Prunet et al., 2006; Kumai et al., 2012]. Стероидная регуляция водно-электролитного обмена осуществляется у костистых рыб кортизолом и GR, а не MR и его предположительным лигандом ДОК [Tokarz et al., 2015; Baker, Katsu, 2017].

## Заключение

Приведенный обзор свидетельствует о том, что в разделе эндокринологии рыб, посвященном изучению стероидных гормонов, накоплено большое количество сведений как о самих гормонах и их функциях, так и о генах и ферментах, необходимых для биосинтеза этих соединений. Стероиды регулируют у позвоночных многие биологические процессы, среди которых эмбриональное развитие, половая дифференцировка, размножение, метаболизм, циркадные ритмы, иммунные и стрессовые реакции. Возможность регуляции водно-солевого обмена стероидными гормонами при изменении солёности в значительной мере определяет адаптацию рыб и к другим факторам среды, например, к изменению температуры, гипоксии и воздействию поллютантов.

Помимо теоретического интереса изучение биохимии и физиологии стероидной регуляции у рыб имеет и большое практическое значение. Так, известно, что костистые рыбы, находясь в природных или искусственных условиях, довольно чувствительны к веществам, нарушающим эндокринные функции (endocrine disrupting compounds, EDC). Воздействие на организм рыб поллютантов стероидной природы, содержащихся в сточных водах, может приводить к различным эндокринным нарушениям, в частности, к феминизации мужских особей или маскулинизации женских [Björkblom et al., 2009]. Особенно важно, что, будучи объектом промысла, рыбы потребляются человеком, а это может привести к расстройствам эндокринной системы уже у человека [Vos et al., 2000; Liu et al., 2017]. Кроме того, изучение эндокринных нарушений у модельных видов рыб (например, *Danio rerio*, *Gasterosteus aculeatus*) помогает получить сведения о влиянии поллютантов на развитие патологий в организме человека. Все это делает исследования по эндокринологии рыб особенно актуальными.



Работа выполнена в рамках бюджетной темы № 0221-2017-0050 (№ г. р. АААА-А17-117031710039-3).

## Литература

- Adams J. S. «Bound» to work: the free hormone hypothesis revisited // *Cell*. 2005. Vol. 122, no. 5. P. 647–649. doi: 10.1016/j.cell.2005.08.024
- Alsop D., Vijayan M. The zebrafish stress axis: Molecular fallout from the teleost-specific genome duplication event // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2009. Vol. 161, no. 1. P. 62–66. doi: 10.1016/j.ygcen.2008.09.011
- Arterbery A. S., Deitcher D. L., Bass A. H. Corticosteroid receptor expression in a teleost fish that displays alternative male reproductive tactics // *Gen Comp Endocrinol.* 2010. Vol. 165, no. 1. P. 83–90. doi: 10.1016/j.ygcen.2009.06.004
- Baker M. E. Evolution of glucocorticoid and mineralocorticoid responses: go fish // *Endocrinol.* 2003. Vol. 144, no. 10. P. 4223–4225. doi: 10.1210/en.2003-0843
- Baker M. E., Katsu Y. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Evolution of the mineralocorticoid receptor: sequence, structure and function // *J. Endocrinol.* 2017. Vol. 234, no. 1. P. T1–T16. doi: 10.1530/JOE-16-0661
- Beitel S. C., Doering J. A., Patterson S. E., Heckler M. Assessment of the sensitivity of three North American fish species to disruptors of steroidogenesis using in vitro tissue explants // *Aquat. Toxicol.* 2014. Vol. 152. P. 273–283. doi: 10.1016/j.aquatox.2014.04.013
- Bern H. A. Hormones and endocrine glands of fishes. Studies of fish endocrinology reveal major physiological and evolutionary problems // *Science*. 1967. Vol. 158, no. 3800. P. 455–462.
- Bern H. A., Madsen S. S. A selective survey of the endocrine system of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) with emphasis on the hormonal regulation of ion balance // *Aquaculture*. 1992. Vol. 100, no. 1–3. P. 237–262. doi: 10.1016/0044-8486(92)90384-W
- Bernier N. J., Flik G., Klaren P. H. M. Regulation and contribution of the corticotropic, melanotropic and thyrotropic axes to the stress response in fishes // *Fish Physiology: Fish Neuroendocrinology* / Eds. N. J. Bernier, G. Van Der Kraak, A. P. Farrell, C. J. Brauner. London: Academic Press, 2009. P. 235–311. doi: 10.1016/S1546-5098(09)28006-X
- Björkblom C., Högfors E., Salste L., Bergelin E., Olsson P. E., Katsiadaki I., Wiklund T. Estrogenic and androgenic effects of municipal wastewater effluent on reproductive endpoint biomarkers in three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) // *Environ Toxicol Chem.* 2009. Vol. 28, no. 5. P. 1063–1071. doi: 10.1897/08-337.1
- Bobe J., Guiguen Y., Fostier A. Diversity and biological significance of sex hormone-binding globulin in fish, an evolutionary perspective // *Mol Cell Endocrinol.* 2010. Vol. 316, no. 1. P. 66–78. doi: 10.1016/j.mce.2009.09.017
- Borg B. Androgens in teleost fishes // *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* 1994. Vol. 109, no. 3. P. 219–245. doi: 10.1016/0742-8413(94)00063-G
- Bose M., Whittal R. M., Miller W. L., Bose H. S. Steroidogenic activity of StAR requires contact with mitochondrial VDAC1 and phosphate carrier protein // *J Biol Chem.* 2008. Vol. 283, no. 14. P. 8837–8845. doi: 10.1074/jbc.M709221200
- Brann D. W., Hendry L. B., Mahesh V. B. Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormones // *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995. Vol. 52, no. 2. P. 113–133. doi: 10.1016/0960-0760(94)00160-N
- Bridgham J. T. Evolution of hormone-receptor complexity by molecular exploitation // *Sci.* 2006. Vol. 312, no. 5770. P. 97–101. doi: 10.1126/science.1123348
- Busby E. R., Roch G. J., Sherwood N. M. Endocrinology of zebrafish: a small fish with a large gene pool // *Fish Physiology: Zebrafish* / Eds. S. F. Perry, M. Ekker, A. P. Farrell, C. J. Brauner. Amsterdam: Academic Press, 2010. P. 173–247. doi: 10.1016/S1546-5098(10)02905-5
- Bystriansky J. S., Frick N. T., Richards J. G., Schulte P. M., Ballantyne J. S. Failure to up-regulate gill Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ -subunit isoform  $\alpha$ 1b may limit seawater tolerance of land-locked Arctic char (*Salvelinus alpinus*) // *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2007. Vol. 148, no. 2. P. 332–338. doi: 10.1016/j.cbpa.2007.05.007
- Carta M. G., Bhat K. M., Preti A. GABAergic neuroactive steroids: a new frontier in bipolar disorders? // *Behav Brain Funct.* 2012. Vol. 8. P. 61. doi: 10.1186/1744-9081-8-61
- Chaby L. E. Why are there lasting effects from exposure to stress during development? An analysis of current models of early stress // *Physiol Behav.* 2016. Vol. 164 (A). P. 164–181. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.05.032
- Chai C., Liu Y., Chan W.-K. Ff1b is required for the development of steroidogenic component of the zebrafish interrenal organ // *Dev Biol.* 2003. Vol. 260, no. 1. P. 226–244. doi: 10.1016/S0012-1606(03)00219-7
- Chun R. F., Peercy B. E., Orwoll E. S., Nielson C. M., Adams J. S., Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited // *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014. Vol. 144 (A). P. 132–137. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012
- Chung B. C., Matteson K. J., Voutilainen R., Mohandas T. K., Miller W. L. Human cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc: cDNA cloning, assignment of the gene to chromosome 15, and expression in the placenta // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986. Vol. 83, no. 23. P. 8962–8966.
- Chung B. C., Guo I. C., Chou S. J. Transcriptional regulation of the CYP11A1 and ferredoxin genes // *Steroids.* 1997. Vol. 62, no. 1. P. 37–42. doi: 10.1016/S0039-128X(96)00156-0
- Civinini A., Gallo V. P. Degeneration and possible renewal processes related to the interrenal cells in the head kidney of the stickleback *Gasterosteus aculeatus* // *Tissue Cell.* 2007. Vol. 39, no. 2. P. 109–122. doi: 10.1016/j.tice.2007.02.002
- Clark A. J., Block K. The absence of sterol synthesis in insects // *J Biol Chem.* 1959. Vol. 234. P. 2578–2582.
- Clelland E., Peng C. Endocrine/paracrine control of zebrafish ovarian development // *Mol Cell Endocrinol.* 2009. Vol. 312, no. 1–2. P. 42–52. doi: 10.1016/j.mce.2009.04.009

- Collomp K., Baillot A., Forget H., Coquerel A., Rieth N., Vibarel-Rebot N.* Altered diurnal pattern of steroid hormones in relation to various behaviors, external factors and pathologies: A review // *Physiol Behav.* 2016. Vol. 164 (A). P. 68–85. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.05.039
- Conant G. C., Wolfe K. H.* Turning a hobby into a job: How duplicated genes find new functions // *Nat Rev Genet.* 2008. Vol. 9, no. 12. P. 938–950. doi: 10.1038/nrg2482
- Cooke B. A., van der Molen H. J., King R. J. B. (eds.)* Hormones and their Actions. Amsterdam: Elsevier, 1988. 290 p.
- Delville Y.* Progesterone-facilitated sexual receptivity: a review of arguments supporting a nongenomic mechanism // *Neurosci Biobehav Rev.* 1991. Vol. 15, no. 3. P. 407–414. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80033-8
- Diotel N., Do Rego J. L., Anglade I., Vaillant C., Pellegrini E., Gueguen M. M., Mironov S., Vaudry H., Kah O.* Activity and expression of steroidogenic enzymes in the brain of adult zebrafish // *Eur J Neurosci.* 2011. Vol. 34, no. 1. P. 45–56. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07731.x
- Dubrovsky B. O.* Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2005. Vol. 29, no. 2. P. 169–192. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.001
- Ducouret B.* Cloning of a teleost fish glucocorticoid receptor shows that it contains a deoxyribonucleic acid-binding domain different from that of mammals // *Endocrinol.* 1995. Vol. 136, no. 9. P. 3774–3783. doi: 10.1210/en.136.9.3774
- Van Duyse E., Pinxten R., Eens M.* Does testosterone affect the trade-off between investment in sexual/territorial behaviour and parental care in male great tits? // *Behaviour.* 2000. Vol. 137, no. 11. P. 1503–1515. doi: 10.1163/156853900502691
- Falkenstein E., Tillmann H. C., Christ M., Feuring M., Wehling M.* Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects // *Pharmacol Rev.* 2000. Vol. 52, no. 4. P. 513–556.
- Farman N.* Molecular and cellular determinants of mineralocorticoid selectivity // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1999. Vol. 8, no. 1. P. 45–51.
- Flik G., Perry S. F.* Cortisol stimulates whole body calcium uptake and the branchial calcium pump in freshwater rainbow trout // *J Endocrinol.* 1989. Vol. 120, no. 1. P. 75–82. doi: 10.1677/joe.0.1200075
- Follesa P., Biggio F., Talani G., Murru L., Serra M., Sanna E., Biggio G.* Neurosteroids, GABAA receptors, and ethanol dependence // *Psychopharmacol (Berl).* 2006. Vol. 186, no. 3. P. 267–280. doi: 10.1007/s00213-005-0126-0
- Foskett J. K., Bern H. A., Machen T. E., Conner M.* Chloride cells and the hormonal control of teleost fish osmoregulation // *J Exp Biol.* 1983. Vol. 106. P. 255–281.
- Fuller P. J., Fuller P. J., Yao Y., Yang J., Young M. J.* Mechanisms of ligand specificity of the mineralocorticoid receptor // *J Endocrinol.* 2012. Vol. 213, no. 1. P. 15–24. doi: 10.1530/JOE-11-0372
- Funder J., Pearce P. T., Smith R., Smith A. I.* Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated // *Sci.* 1988. Vol. 242, no. 4878. P. 583–585. doi: 10.1126/science.2845584
- Geering K.* Functional roles of Na, K-ATPase subunits // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008. Vol. 17, no. 5. P. 526–532. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283036cbf
- Gettler L. T., McDade T. W., Feranil A. B., Kuza-wa C. W.* Longitudinal evidence that fatherhood decreases testosterone in human males // *Proc Natl Acad Sci.* 2011. Vol. 108, no. 39. P. 16194–16199. doi: 10.1073/pnas.1105403108
- Gilmour K. M.* Mineralocorticoid receptors and hormones: fishing for answers // *Endocrinol.* 2005. Vol. 146, no. 1. P. 44–46. doi: 10.1210/en.2004-1390
- Glasauer S. M. K., Neuhauss S. C. F.* Whole-genome duplication in teleost fishes and its evolutionary consequences // *Mol Genet Genomics.* 2014. Vol. 289, no. 6. P. 1045–1060. doi: 10.1007/s00438-014-0889-2
- Greenwood A. K., Butler P. C., White R. B., DeMarco U., Pearce D., Fernald R. D.* Multiple corticosteroid receptors in a teleost fish: distinct sequences, expression patterns, and transcriptional activities // *Endocrinol.* 2003. Vol. 144, no. 10. P. 4226–4236. doi: 10.1210/en.2003-0566
- Guillemin R., Rosenberg B.* Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: a study with combined tissue cultures // *Endocrinol.* 1955. Vol. 57, no. 5. P. 599–607. doi: 10.1210/endo-57-5-599
- Hammes A., Andreassen T. K., Spoelgen R., Raila J., Hubner N., Schulz H., Metzger J., Schweigert F. J., Luppa P. B., Nykjaer A., Willnow T. E.* Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids // *Cell.* 2005. Vol. 122, no. 5. P. 751–762. doi: 10.1016/j.cell.2005.06.032
- Hammes S. R., Davis P. J.* Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 29, no. 4. P. 581–593. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.001
- Hammes S. R., Levin E. R.* Extranuclear steroid receptors: nature and actions // *Endocr. Rev.* 2007. Vol. 28, no. 7. P. 726–741. doi: 10.1210/er.2007-0022
- Harris G. W.* Neural control of the pituitary gland // *Physiol Rev.* 1948. Vol. 28, no. 2. P. 139–179. doi: 10.1152/physrev.1948.28.2.139
- Harris G. W.* Humours and hormones // *J Endocrinol.* 1972. Vol. 53, no. 2. P. 2–23.
- Hsu H.-J., Hsu N. C., Hu M. C., Chung B. C.* Steroidogenesis in zebrafish and mouse models // *Mol Cell Endocrinol.* 2006. Vol. 248, no. 1–2. P. 160–163. doi: 10.1016/j.mce.2005.10.011
- Huang X., Warren J. T., Gilbert L. I.* New players in the regulation of ecdysone biosynthesis // *J Genet Genomics.* 2008. Vol. 35, no. 1. P. 1–10. doi: 10.1016/S1673-8527(08)60001-6
- Hughes A. L.* The evolution of functionally novel proteins after gene duplication // *Proc R Soc B Biol Sci.* 1994. Vol. 256, no. 1346. P. 119–124. doi: 10.1098/rspb.1994.0058
- Jiang C.-L., Liu L., Tasker J. G.* Why do we need nongenomic glucocorticoid mechanisms? // *Front Neuroendocrinol.* 2014. Vol. 35, no. 1. P. 72–75. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.09.005
- Jiang J., Young G., Kobayashi T., Nagahama Y.* Eel (*Anguilla japonica*) testis 11 $\beta$ -hydroxylase gene is expressed in interrenal tissue and its product lacks

- aldosterone synthesizing activity // *Mol Cell Endocrinol.* 1998. Vol. 146, no. 1–2. P. 207–211. doi: 10.1016/S0303-7207(98)00147-6
- Joss J. M. P., Arnold-Reed D. E., Balment R. J. The steroidogenic response to angiotensin II in the Australian lungfish, *Neoceratodus forsteri* // *J Comp Physiol B.* 1994. Vol. 164, no. 5. P. 378–382. doi: 10.1007/BF00302553
- Judd S. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase isoform regulation in three-spine stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) during salinity acclimation // A Thesis Degree Master Sci. 2012. 91 p.
- Kime D. E. «Classical» and «non-classical» reproductive steroids in fish // *Rev Fish Biol Fish.* 1993. Vol. 3, no. 2. P. 160–180. doi: 10.1007/BF00045230
- Knapp R., Wingfield J. C., Bass A. H. Steroid hormones and paternal care in the plainfin midshipman fish (*Porichthys notatus*) // *Horm Behav.* 1999. Vol. 35, no. 1. P. 81–89. doi: 10.1006/hbeh.1998.1499
- Krozowski Z. S., Funder J. W. Renal mineralocorticoid receptors and hippocampal corticosterone-binding species have identical intrinsic steroid specificity // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983. Vol. 80, no. 19. P. 6056–6060.
- Kumai Y., Nesan D., Vijayan M. M., Perry S. F. Cortisol regulates Na<sup>+</sup> uptake in zebrafish, *Danio rerio*, larvae via the glucocorticoid receptor // *Mol Cell Endocrinol.* 2012. Vol. 364, no. 1–2. P. 113–125. doi: 10.1016/j.mce.2012.08.017
- Laurent P., Perry S. F. Effects of cortisol on gill chloride cell morphology and ionic uptake in the freshwater trout, *Salmo gairdneri* // *Cell Tissue Res.* 1990. Vol. 259, no. 3. P. 429–442. doi: 10.1007/BF01740769
- Levi L., Pekarski I., Gutman E., Fortina P., Hyslop T., Biran J., Levavi-Sivan B., Lubzens E. Revealing genes associated with vitellogenesis in the liver of the zebrafish (*Danio rerio*) by transcriptome profiling // *BMC Genomics.* 2009. Vol. 10, no. 1. P. 141. doi: 10.1186/1471-2164-10-141
- Liley N. R., Stacey N. E. Hormones, pheromones, and reproductive behavior in fish // *Fish Physiology: Reproduction: behavior and fertility control* / Eds. W. S. Hoar, D. J. Randall, E. M. Donaldson. New York: Academic Press, 1983. P. 1–63. doi: 10.1016/S1546-5098(08)60301-5
- Liu C., Zhang X., Deng J., Hecker M., Al-Khedhairy A., Giesy J. P., Zhou B. Effects of prochloraz or propylthiouracil on the cross-talk between the HPG, HPA, and HPT axes in zebrafish // *Environ Sci Technol.* 2011. Vol. 45, no. 2. P. 769–775. doi: 10.1021/es102659p
- Liu S., Xu X. R., Qi Z. H., Chen H., Hao Q. W., Hu Y. X., Zhao J. L., Ying G. G. Steroid bioaccumulation profiles in typical freshwater aquaculture environments of South China and their human health risks via fish consumption // *Environ Pollut.* 2017. Vol. 228. P. 72–81. doi: 10.1016/j.envpol.2017.05.031
- Löhr H., Hammerschmidt M. Zebrafish in endocrine systems: recent advances and implications for human disease // *Annu Rev Physiol.* 2011. Vol. 73. P. 183–211. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142320
- Lokman P. M., Harris B., Kusakabe M., Kime D. E., Schulz R. W., Adachi S., Young G. 11-Oxygenated androgens in female teleosts: prevalence, abundance, and life history implications // *Gen Comp Endocrinol.* 2002. Vol. 129, no. 1. P. 1–12. doi: 10.1016/S0016-6480(02)00562-2
- Luu-The V. Assessment of steroidogenesis and steroidogenic enzyme functions // *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013. Vol. 137. P. 176–182. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.05.017
- Luu-The V., Labrie F. The intracrine sex steroid biosynthesis pathways // *Neuroendocrinology: The Normal Neuroendocrine System* / Eds. L. Martini, G. Chrousos, F. Labrie, K. Pacak, D. W. Pfaff. Amsterdam: Elsevier, 2010. P. 177–192. doi: 10.1016/S0079-6123(08)81010-2
- Madsen S. S., Kiillerich P., Tipsmark C. K. Multiplicity of expression of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase -subunit isoforms in the gill of Atlantic salmon (*Salmo salar*): cellular localization and absolute quantification in response to salinity change // *J Exp Biol.* 2009. Vol. 212, no. 1. P. 78–88. doi: 10.1242/jeb.024612
- Maglich J. M. The first completed genome sequence from a teleost fish (*Fugu rubripes*) adds significant diversity to the nuclear receptor superfamily // *Nucleic Acids Res.* 2003. Vol. 31, no. 14. P. 4051–4058. doi: 10.1093/nar/gkg444
- Margiotta-Casaluci L., Courant F., Antignac J. P., Le Bizec B., Sumpter J. P. Identification and quantification of 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone in the teleost fathead minnow (*Pimephales promelas*) by gas chromatography – tandem mass spectrometry // *Gen Comp Endocrinol.* 2013. Vol. 191. P. 202–209. doi: 10.1016/j.ygcen.2013.06.017
- Margiotta-Casaluci L., Sumpter J. P. 5 $\alpha$ -Dihydrotestosterone is a potent androgen in the fathead minnow (*Pimephales promelas*) // *Gen Comp Endocrinol.* 2011. Vol. 171, no. 3. P. 309–318. doi: 10.1016/j.ygcen.2011.02.012
- Martyniuk C. J., Bissegger S., Langlois V. S. Current perspectives on the androgen 5  $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) and 5  $\alpha$ -reductases in teleost fishes and amphibians // *Gen Comp Endocrinol.* 2013. Vol. 194. P. 264–274. doi: 10.1016/j.ygcen.2013.09.019
- Marx C. E., Bradford D. W., Hamer R. M., Naylor J. C., Allen T. B., Lieberman J. A., Strauss J. L., Kilts J. D. Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: emerging preclinical and clinical evidence // *Neurosci.* 2011. Vol. 191. P. 78–90. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.06.076
- McCormick S. D. Endocrine control of osmoregulation in teleost fish // *Am Zool.* 2001. Vol. 41, no. 4. P. 781–794. doi: 10.1668/0003-1569(2001)041[0781:ECOOIT]2.0.CO;2
- McCormick S. D., Regish A., O’Dea M. F., Shrimpton J. M. Are we missing a mineralocorticoid in teleost fish? Effects of cortisol, deoxycorticosterone and aldosterone on osmoregulation, gill Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity and isoform mRNA levels in Atlantic salmon // *Gen Comp Endocrinol.* 2008. Vol. 157, no. 1. P. 35–40. doi: 10.1016/j.ygcen.2008.03.024
- Mensah-Nyagan A. G., Saredi S., Schaeffer V., Kibaly C., Meyer L., Melcangi R. C., Patte-Mensah C. Assessment of neuroactive steroid formation in diabetic rat spinal cord using high-performance liquid chromatography and continuous flow scintillation detection // *Neurochem Int.* 2008. Vol. 52, no. 4–5. P. 554–559. doi: 10.1016/j.neuint.2007.06.010

- Meyer A., Van de Peer Y. From 2R to 3R: evidence for a fish-specific genome duplication (FSGD) // *BioEssays*. 2005. Vol. 27, no. 9. P. 937–945. doi: 10.1002/bies. 20293
- Miller W. L. Steroid hormone synthesis in mitochondria // *Mol Cell Endocrinol*. 2013. Vol. 379, no. 1–2. P. 62–73. doi: 10.1016/j.mce.2013.04.014
- Miller W. L., Auchus R. J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders // *Endocr Rev*. 2011. Vol. 32, no. 1. P. 81–151. doi: 10.1210/er.2010-0013
- Miller W. L., Bose H. S. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking: Thematic Review Series: Genetics of Human Lipid Diseases // *J Lipid Res*. 2011. Vol. 52, no. 12. P. 2111–2135. doi: 10.1194/jlr.R016675
- Mindnich R., Haller F., Halbach F., Moeller G., Hrabě de Angelis M., Adamski J. Androgen metabolism via 17-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 in mammalian and non-mammalian vertebrates: comparison of the human and the zebrafish enzyme // *J Mol Endocrinol*. 2005. Vol. 35, no. 2. P. 305–316. doi: 10.1677/jme.1.01853
- Moeller G., Adamski J. Integrated view on 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases // *Mol Cell Endocrinol*. 2009. Vol. 301, no. 1–2. P. 7–19. doi: 10.1016/j.mce.2008.10.040
- Mommsen T. P., Vijayan M. M., Moon T. W. Cortisol in teleosts: dynamics, mechanisms of action, and metabolic regulation // *Rev Fish Biol Fish*. 1999. Vol. 9, no. 3. P. 211–268.
- Mooradian A. D., Morley J. E., Korenman S. G. Biological Actions of Androgens // *Endocr Rev*. 1987. Vol. 8, no. 1. P. 1–28. doi: 10.1023/A:1008924418720
- Moyes C. D., Schulte P. Ion and Water Balance // *Principles of Animal Physiology*. Edinburgh Gate: Pearson Education Limited, 2014. 2<sup>nd</sup> ed. P. 500–555.
- Müller J. Aldosterone: the minority hormone of the adrenal cortex // *Steroids*. 1995. Vol. 60, no. 1. P. 2–9. doi: 10.1016/0039-128X(94)00021-4
- Nagahama Y. Endocrine regulation of gametogenesis in fish // *Int J Dev Biol*. 1994. Vol. 38, no. 2. P. 217–229.
- Nagahama Y., Yamashita M. Regulation of oocyte maturation in fish // *Dev Growth Differ*. 2008. Vol. 50, Suppl 1. P. 195–219. doi: 10.1111/j.1440-169X.2008.01019.x
- Nematollahi M. A., van Pelt-Heerschap H., Atsma W., Komen J. High levels of corticosterone, and gene expression of star, cyp17a2, hsd3b, cyp21, hsd11b2 during acute stress in common carp with interrenal hyperplasia // *Gen Comp Endocrinol*. 2012. Vol. 176, no. 2. P. 252–258. doi: 10.1016/j.ygcen.2012.01.023
- Norman A. W., Mizwicki M. T., Norman D. P. G. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model // *Nat Rev Drug Discov*. 2004. Vol. 3, no. 1. P. 27–41. doi: 10.1038/nrd1283
- Olsen R. W., Sapp D. W. Neuroactive steroid modulation of GABAA receptors // *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1995. Vol. 48. P. 57–74.
- Olsson P.-E., Berg A. H., von Hofsten J., Grahn B., Hellqvist A., Larsson A., Karlsson J., Modig C., Borg B., Thomas P. Molecular cloning and characterization of a nuclear androgen receptor activated by 11-ketotestosterone // *Reprod Biol Endocrinol*. 2005. Vol. 3. P. 37. doi: 10.1186/1477-7827-3-37
- Oren I., Fleishman S. J., Kessel A., Ben-Tal N. Free diffusion of steroid hormones across biomembranes: a simplex search with implicit solvent model calculations // *Biophys J*. 2004. Vol. 87, no. 2. P. 768–779. doi: 10.1529/biophysj.103.035527
- Páll M. K., Mayer I., Borg B. Androgen and behavior in the male three-spined stickleback, *Gasterosteus aculeatus* L. – Changes in 11-ketotestosterone levels during the nesting cycle // *Horm Behav*. 2002. Vol. 41, no. 4. P. 377–383. doi: 10.1006/hbeh.2002.1777
- Pankhurst N. W., Hilder P. I., Pankhurst P. M. Reproductive condition and behavior in relation to plasma levels of gonadal steroids in the spiny damselfish *Acanthochromis polyacanthus* // *Gen Comp Endocrinol*. 1999. Vol. 115, no. 1. P. 53–69. doi: 10.1006/gcen.1999.7285
- Paul S. M., Purdy R. H. Neuroactive steroids // *FASEB J*. 1992. Vol. 6, no. 6. P. 2311–2322. doi: 10.1096/fasebj.6.6.1347506
- Petersen L. H., Hala D., Carty D., Cantu M., Martinović D., Huggett D. B. Effects of progesterone and norethindrone on female fathead minnow (*Pimephales promelas*) steroidogenesis // *Environ Toxicol Chem*. 2015. Vol. 34, no. 2. P. 379–390. doi: 10.1002/etc.2816
- Pickford G. E., Pang P. K. T., Weinstein E., Torretti J., Hendler E., Epstein F. H. The response of the hypophysectomized cyprinodont, *Fundulus heteroclitus*, to replacement therapy with cortisol: Effects on blood serum and sodium-potassium activated adenosine triphosphatase in the gills, kidney, and intestinal mucosa // *Gen Comp Endocrinol*. 1970. Vol. 14, no. 3. P. 524–534. doi: 10.1016/0016-6480(70)90036-5
- Pippal J. B., Cheung C. M., Yao Y. Z., Brennan F. E., Fuller P. J. Characterization of the zebrafish (*Danio rerio*) mineralocorticoid receptor // *Mol Cell Endocrinol*. 2011. Vol. 332, no. 1–2. P. 58–66. doi: 10.1016/j.mce.2010.09.014
- Pittman K., Yúfera M., Pavlidis M., Geffen A. J., Koven W., Ribeiro L., Zambonino-Infante J. L., Tandler A. Fantastically plastic: fish larvae equipped for a new world // *Rev Aquac*. 2013. Vol. 5. P. 224–267. doi: 10.1111/raq.12034
- Prunet P., Sturm A., Milla S. Multiple corticosteroid receptors in fish: From old ideas to new concepts // *Gen Comp Endocrinol*. 2006. Vol. 147, no. 1. P. 17–23. doi: 10.1016/j.ygcen.2006.01.015
- Raisman G. An urge to explain the incomprehensible: Geoffrey Harris and the discovery of the neural control of the pituitary gland // *Annu Rev Neurosci*. 1997. Vol. 20, no. 1. P. 533–566. doi: 10.1146/annurev.neuro.20.1.533
- De Renzi G., Bornancin M. Ion transport and gill ATPases // *Gills: Ion and Water Transfer* / Eds. W. S. Hoar, D. J. Randall. Orlando: Academic Press, Inc. 1984. P. 65–104. doi: 10.1016/S1546-5098(08)60182-X
- Reul J. M. H. M., Gesing A., Droste S., Stec I. S. M., Weber A., Bachmann C., Bilanz-Bleuel A., Holsboer F., Linthorst A. C. E. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function // *Eur J*

- Pharmacol. 2000. Vol. 405, no. 1–3. P. 235–249. doi: 10.1016/S0014-2999(00)00677-4
- Richards J. G. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-isoform switching in gills of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) during salinity transfer // J Exp Biol. 2003. Vol. 206, no. 24. P. 4475–4486. doi: 10.1242/jeb.00701
- Rosner W. Sex steroids and the free hormone hypothesis // Cell. 2006. Vol. 124, no. 3. P. 455–456. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.026
- Rossier B. C., Baker M. E., Studer R. A. Epithelial sodium transport and its control by aldosterone: the story of our internal environment revisited // Physiol. Rev. 2015. Vol. 95, no. 1. P. 297–340. doi: 10.1152/physrev.00011.2014
- Rossier N. M., Chew G., Zhang K., Riva F., Fent K. Activity of binary mixtures of drospirenone with progesterone and 17 $\alpha$ -ethinylestradiol *in vitro* and *in vivo* // Aquat. Toxicol. 2016. Vol. 174. P. 109–122. doi: 10.1016/j.aquatox.2016.02.005
- Rove K. O., Crawford E. D., Perachino M., Morote J., Klotz L., Lange P. H., Andriole G. L., Matsumoto A. M., Taneja S. S., Eisenberger M. A., Reis L. O. Maximal testosterone suppression in prostate cancer – free vs total testosterone // Urology. 2014. Vol. 83, no. 6. P. 1217–1222. doi: 10.1016/j.urology.2014.02.001
- Schally A. V., Arimura A., Kastin A. J., Matsuo H., Baba Y., Redding T. W., Nair R. M. G., Debeljuk L., White W. F. Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones // Sci. 1971. Vol. 173, no. 4001. P. 1036–1038. doi: 10.1126/science.173.4001.1036
- Schiffer L., Anderko S., Hannemann F., Eiden-Plach A., Bernhardt R. The CYP11B subfamily // J Steroid Biochem Mol Biol. 2015. Vol. 151. P. 38–51. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.10.011
- Schiller C. E., Schmidt P. J., Rubinow D. R. Allopregnanolone as a mediator of affective switching in reproductive mood disorders // Psychopharmacol (Berl). 2014. Vol. 231, no. 17. P. 3557–3567. doi: 10.1007/s00213-014-3599-x
- Scholz S., Mayer I. Molecular biomarkers of endocrine disruption in small model fish // Mol Cell Endocrinol. 2008. Vol. 293, no. 1–2. P. 57–70. doi: 10.1016/j.mce.2008.06.008
- Shen W.-J., Azhar S., Kraemer F. B. Lipid droplets and steroidogenic cells // Exp Cell Res. 2016. Vol. 340, no. 2. P. 209–214. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.11.024
- Stein L. R., Trapp R. M., Bell A. M. Do reproduction and parenting influence personality traits? Insights from threespine stickleback // Anim Behav. 2016. Vol. 112. P. 247–254. doi: 10.1016/j.anbehav.2015.12.002
- Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain // Eur J Endocrinol. 2001. Vol. 145, no. 6. P. 669–679. doi: 10.1530/eje.0.1450669
- Stolte E. H., de Mazon A. F., Leon-Koosterziel K. M., Jesiak M., Bury N. R., Sturm A., Savelkoul H. F., Verburg van Kemenade B. M. L., Flik G. Corticosteroid receptors involved in stress regulation in common carp, *Cyprinus carpio* // J Endocrinol. 2008. Vol. 198, no. 2. P. 403–417. doi: 10.1677/JOE-08-0100
- Strous R. D., Maayan R., Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside // Eur Neuropsychopharmacol. 2006. Vol. 16, no. 3. P. 155–169. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.09.005
- Sturm A., Bury N., Dengreville L., Fagart J., Flouriot G., Rafestin-Oblin M. E., Prunet P. 11-Deoxycorticosterone is a potent agonist of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) mineralocorticoid receptor // Endocrinology. 2005. Vol. 146, no. 1. P. 47–55. doi: 10.1210/en.2004-0128
- Takahashi H., Sakamoto T. The role of 'mineralocorticoids' in teleost fish: Relative importance of glucocorticoid signaling in the osmoregulation and 'central' actions of mineralocorticoid receptor // Gen Comp Endocrinol. 2013. Vol. 181. P. 223–228. doi: 10.1016/j.ygcen.2012.11.016
- Tarkowská D., Strnad M. Plant ecdysteroids: plant sterols with intriguing distributions, biological effects and relations to plant hormones // Planta. 2016. Vol. 244, no. 3. P. 545–555. doi: 10.1007/s00425-016-2561-z
- Taylor J. S., Braasch I., Frickey T., Meyer A., Van de Peer Y. Genome duplication, a trait shared by 22000 species of ray-finned fish // Genome Res. 2003. Vol. 13, no. 3. P. 382–390. doi: 10.1101/gr.640303
- Thomas P. Rapid steroid hormone actions initiated at the cell surface and the receptors that mediate them with an emphasis on recent progress in fish models // Gen Comp Endocrinol. 2012. Vol. 175, no. 3. P. 367–383. doi: 10.1016/j.ygcen.2011.11.032
- Tipsmark C. K., Breves J. P., Seale A. P., Lerner D. T., Hirano T., Grau E. G. Switching of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase isoforms by salinity and prolactin in the gill of a cichlid fish // J Endocrinol. 2011. Vol. 209, no. 2. P. 237–244. doi: 10.1530/JOE-10-0495
- Tokarz J., Norton W., Möller G., Hrabé de Angelis M., Adamski J. Zebrafish 20 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is important for glucocorticoid catabolism in stress response // PLoS One. 2013a. Vol. 8, no. 1. P. e54851. doi: 10.1371/journal.pone.0054851
- Tokarz J., Möller G., Hrabé de Angelis M., Adamski J. Zebrafish and steroids: what do we know and what do we need to know? // J Steroid Biochem Mol Biol. 2013b. Vol. 137. P. 165–173. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.01.003
- Tokarz J., Möller G., Hrabé de Angelis M., Adamski J. Steroids in teleost fishes: A functional point of view // Steroids. 2015. Vol. 103. P. 123–144. doi: 10.1016/j.steroids.2015.06.011
- Ubuka T., Parhar I. Dual actions of mammalian and piscine gonadotropin-inhibitory hormones, RFamide-related peptides and LPXRFamide peptides, in the hypothalamic-pituitary – gonadal axis // Front Endocrinol (Lausanne). 2018. Vol. 8. P. 377. doi: 10.3389/fendo.2017.00377
- Veillette P. A., Sundell K., Specker J. L. Cortisol mediates the increase in intestinal fluid absorption in Atlantic salmon during parr-smolt transformation // Gen Comp Endocrinol. 1995. Vol. 97, no. 2. P. 250–258. doi: 10.1006/gcen.1995.1024
- Viero C., Dayanithi G. Neurosteroids are excitatory in supraoptic neurons but inhibitory in the peripheral nervous system: it is all about oxytocin and progesterone receptors // Prog Brain Res. 2008. Vol. 170. P. 177–192. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00416-0
- Vos J. G., Dybing E., Greim H. A., Ladefoged O., Lambré C., Tarazona J. V., Brandt I., Vethaak A. D.

Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation // *Crit Rev Toxicol*. 2000. Vol. 30, no. 1. P. 71–133. doi: 10.1080/10408440091159176

de Waal P. P., Wang D. S., Nijenhuis W. A., Schulz R. W., Bogerd J. Functional characterization and expression analysis of the androgen receptor in zebrafish (*Danio rerio*) testis // *Reproduction*. 2008. Vol. 136, no. 2. P. 225–234. doi: 10.1530/REP-08-0055

Wehling M. Looking beyond the dogma of genomic steroid action: insights and facts of the 1990s // *J Mol Med (Berl)*. 1995. Vol. 73, no. 9. P. 439–447. doi: 10.1007/BF00202262

Willnow T. E., Nykjaer A. Response: Cellular Uptake of Sex Steroid Hormones // *Cell*. 2006. Vol. 124, no. 3. P. 456–457. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.027

Wood C. M., Marshall W. S. Ion balance, acid-base regulation, and chloride cell function in the common

killifish, *Fundulus heteroclitus* – a euryhaline estuarine teleost // *Estuaries*. 1994. Vol. 17, no. 1. P. 34–52. doi: 10.2307/1352333

Woolston C. ‘Living fossil’ genome unlocked // *Nature*. 2013. Vol. 496, no. 7445. P. 283–283. doi: 10.1038/496283a

Yu X., Wu L., Xie L., Yang S., Charkraborty T., Shi H., Wang D., Zhou L. Characterization of two paralogous StAR genes in a teleost, Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) // *Mol Cell Endocrinol*. 2014. Vol. 392, no. 1–2. P. 152–162. doi: 10.1016/j.mce.2014.05.013

Zhang Y., Zhang S., Lu H., Zhang L., Zhang W. Genes encoding aromatases in teleosts: Evolution and expression regulation // *Gen Comp Endocrinol*. 2014. Vol. 205. P. 151–158. doi: 10.1016/j.ygcen.2014.05.008

Поступила в редакцию 12.02.2018

## References

Adams J. S. “Bound” to work: the free hormone hypothesis revisited. *Cell*. 2005. Vol. 122, no. 5. P. 647–649. doi: 10.1016/j.cell.2005.08.024

Alsop D., Vijayan M. The zebrafish stress axis: Molecular fallout from the teleost-specific genome duplication event. *Gen Comp Endocrinol*. 2009. Vol. 161, no. 1. P. 62–66. doi: 10.1016/j.ygcen.2008.09.011

Arterbery A. S., Deitcher D. L., Bass A. H. Corticosteroid receptor expression in a teleost fish that displays alternative male reproductive tactics. *Gen Comp Endocrinol*. 2010. Vol. 165, no. 1. P. 83–90. doi: 10.1016/j.ygcen.2009.06.004

Baker M. E. Evolution of glucocorticoid and mineralocorticoid responses: go fish. *Endocrinol*. 2003. Vol. 144, no. 10. P. 4223–4225. doi: 10.1210/en.2003-0843

Baker M. E., Katsu Y. 30 years of the mineralocorticoid receptor: Evolution of the mineralocorticoid receptor: sequence, structure and function. *J Endocrinol*. 2017. Vol. 234, no. 1. P. T1 – T16. doi: 10.1530/JOE-16-0661

Beitel S. C., Doering J. A., Patterson S. E., Heckler M. Assessment of the sensitivity of three North American fish species to disruptors of steroidogenesis using in vitro tissue explants. *Aquat Toxicol*. 2014. Vol. 152. P. 273–283. doi: 10.1016/j.aquatox.2014.04.013

Bern H. A. Hormones and endocrine glands of fishes. Studies of fish endocrinology reveal major physiologic and evolutionary problems. *Sci*. 1967. Vol. 158, no. 3800. P. 455–462.

Bern H. A., Madsen S. S. A selective survey of the endocrine system of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) with emphasis on the hormonal regulation of ion balance. *Aquaculture*. 1992. Vol. 100, no. 1–3. P. 237–262. doi: 10.1016/0044-8486(92)90384-W

Bernier N. J., Flik G., Klaren P. H. M. Regulation and contribution of the corticotropic, melanotropic and thyrotropic axes to the stress response in fishes. *Fish Physiology: Fish Neuroendocrinology*. London: Academic Press, 2009. P. 235–311. doi: 10.1016/S1546-5098(09)28006-X

Björkblom C., Högfors E., Salste L., Bergelin E., Olsson P. E., Katsiadaki I., Wiklund T. Estrogenic and androgenic effects of municipal wastewater effluent on reproductive endpoint biomarkers in three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Environ Toxicol Chem*. 2009. Vol. 28, no. 5. P. 1063–1071. doi: 10.1897/08-337.1

Bobbe J., Guiguen Y., Fostier A. Diversity and biological significance of sex hormone-binding globulin in fish, an evolutionary perspective. *Mol Cell Endocrinol*. 2010. Vol. 316, no. 1. P. 66–78. doi: 10.1016/j.mce.2009.09.017

Borg B. Androgens in teleost fishes. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*. 1994. Vol. 109, no. 3. P. 219–245. doi: 10.1016/0742-8413(94)00063-G

Bose M., Whittal R. M., Miller W. L., Bose H. S. Steroidogenic activity of StAR requires contact with mitochondrial VDAC1 and phosphate carrier protein. *J Biol Chem*. 2008. Vol. 283, no. 14. P. 8837–8845. doi: 10.1074/jbc.M709221200

Brann D. W., Hendry L. B., Mahesh V. B. Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995. Vol. 52, no. 2. P. 113–133. doi: 10.1016/0960-0760(94)00160-N

Bridgham J. T. Evolution of hormone-receptor complexity by molecular exploitation. *Sci*. 2006. Vol. 312, no. 5770. P. 97–101. doi: 10.1126/science.1123348

Busby E. R., Roch G. J., Sherwood N. M. Endocrinology of zebrafish: a small fish with a large gene pool. *Fish Physiology: Zebrafish*. Amsterdam: Academic Press, 2010. P. 173–247. doi: 10.1016/S1546-5098(10)02905-5

Bystriansky J. S., Frick N. T., Richards J. G., Schulte P. M., Ballantyne J. S. Failure to up-regulate gill Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ -subunit isoform  $\alpha$ 1b may limit seawater tolerance of land-locked Arctic char (*Salvelinus alpinus*). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007. Vol. 148, no. 2. P. 332–338. doi: 10.1016/j.cbpa.2007.05.007

Carta M. G., Bhat K. M., Preti A. GABAergic neuroactive steroids: a new frontier in bipolar disorders? *Behav Brain Funct*. 2012. Vol. 8. P. 61. doi: 10.1186/1744-9081-8-61

- Chaby L. E. Why are there lasting effects from exposure to stress during development? An analysis of current models of early stress. *Physiol Behav.* 2016. Vol. 164 (A). P. 164–181. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.05.032
- Chai C., Liu Y., Chan W.-K. Ff1b is required for the development of steroidogenic component of the zebrafish interrenal organ. *Dev Biol.* 2003. Vol. 260, no. 1. P. 226–244. doi: 10.1016/S0012-1606(03)00219-7
- Chun R. F., Peercy B. E., Orwoll E. S., Nielson C. M., Adams J. S., Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014. Vol. 144 (A). P. 132–137. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012
- Chung B. C., Matteson K. J., Voutilainen R., Mohandas T. K., Miller W. L. Human cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc: cDNA cloning, assignment of the gene to chromosome 15, and expression in the placenta. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986. Vol. 83, no. 23. P. 8962–8966.
- Chung B. C., Guo I. C., Chou S. J. Transcriptional regulation of the CYP11A1 and ferredoxin genes. *Steroids.* 1997. Vol. 62, no. 1. P. 37–42. doi: 10.1016/S0039-128X(96)00156-0
- Civinini A., Gallo V. P. Degeneration and possible renewal processes related to the interrenal cells in the head kidney of the stickleback *Gasterosteus aculeatus*. *Tissue Cell.* 2007. Vol. 39, no. 2. P. 109–122. doi: 10.1016/j.tice.2007.02.002
- Clark A. J., Block K. The absence of sterol synthesis in insects. *J Biol Chem.* 1959. Vol. 234. P. 2578–2582.
- Clelland E., Peng C. Endocrine/paracrine control of zebrafish ovarian development. *Mol Cell Endocrinol.* 2009. Vol. 312, no. 1–2. P. 42–52. doi: 10.1016/j.mce.2009.04.009
- Collomp K., Baillot A., Forget H., Coquerel A., Rieth N., Vibarel-Rebot N. Altered diurnal pattern of steroid hormones in relation to various behaviors, external factors and pathologies: A review. *Physiol Behav.* 2016. Vol. 164 (A). P. 68–85. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.05.039
- Conant G. C., Wolfe K. H. Turning a hobby into a job: How duplicated genes find new functions. *Nat Rev Genet.* 2008. Vol. 9, no. 12. P. 938–950. doi: 10.1038/nrg2482
- Cooke B. A., van der Molen H. J., King R. J. B. (eds.) Hormones and their Actions. Amsterdam: Elsevier, 1988. 290 p.
- Delville Y. Progesterone-facilitated sexual receptivity: a review of arguments supporting a nongenomic mechanism. *Neurosci Biobehav Rev.* 1991. Vol. 15, no. 3. P. 407–414. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80033-8
- Diotel N., Do Rego J. L., Anglade I., Vaillant C., Pellegrini E., Gueguen M. M., Mironov S., Vaudry H., Kah O. Activity and expression of steroidogenic enzymes in the brain of adult zebrafish. *Eur J Neurosci.* 2011. Vol. 34, no. 1. P. 45–56. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07731.x
- Dubrovsky B. O. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005. Vol. 29, no. 2. P. 169–192. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.001
- Ducouret B. Cloning of a teleost fish glucocorticoid receptor shows that it contains a deoxyribonucleic acid-binding domain different from that of mammals. *Endocrinology.* 1995. Vol. 136, no. 9. P. 3774–3783. doi: 10.1210/en.136.9.3774
- Van Duyse E., Pinxten R., Eens M. Does testosterone affect the trade-off between investment in sexual/territorial behaviour and parental care in male great tits? *Behaviour.* 2000. Vol. 137, no. 11. P. 1503–1515. doi: 10.1163/156853900502691
- Falkenstein E., Tillmann H. C., Christ M., Feuring M., Wehling M. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev.* 2000. Vol. 52, no. 4. P. 513–556.
- Farman N. Molecular and cellular determinants of mineralocorticoid selectivity. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1999. Vol. 8, no. 1. P. 45–51.
- Flik G., Perry S. F. Cortisol stimulates whole body calcium uptake and the branchial calcium pump in freshwater rainbow trout. *J Endocrinol.* 1989. Vol. 120, no. 1. P. 75–82. doi: 10.1677/joe.0.1200075
- Follesa P., Biggio F., Talani G., Murru L., Serra M., Sanna E., Biggio G. Neurosteroids, GABAA receptors, and ethanol dependence. *Psychopharmacol (Berl).* 2006. Vol. 186, no. 3. P. 267–280. doi: 10.1007/s00213-005-0126-0
- Foskett J. K., Bern H. A., Machen T. E., Conner M. Chloride cells and the hormonal control of teleost fish osmoregulation. *J Exp Biol.* 1983. Vol. 106. P. 255–281.
- Fuller P. J., Fuller P. J., Yao Y., Yang J., Young M. J. Mechanisms of ligand specificity of the mineralocorticoid receptor. *J Endocrinol.* 2012. Vol. 213, no. 1. P. 15–24. doi: 10.1530/JOE-11-0372
- Funder J., Pearce P. T., Smith R., Smith A. I. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Sci.* 1988. Vol. 242, no. 4878. P. 583–585. doi: 10.1126/science.2845584
- Geering K. Functional roles of Na, K-ATPase subunits. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008. Vol. 17, no. 5. P. 526–532. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283036cbf
- Gettler L. T., McDade T. W., Feranil A. B., Kuzawa C. W. Longitudinal evidence that fatherhood decreases testosterone in human males. *Proc Natl Acad Sci.* 2011. Vol. 108, no. 39. P. 16194–16199. doi: 10.1073/pnas.1105403108
- Gilmour K. M. Mineralocorticoid receptors and hormones: fishing for answers. *Endocrinology.* 2005. Vol. 146, no. 1. P. 44–46. doi: 10.1210/en.2004-1390
- Glasauer S. M. K., Neuhauss S. C. F. Whole-genome duplication in teleost fishes and its evolutionary consequences. *Mol Genet Genomics.* 2014. Vol. 289, no. 6. P. 1045–1060. doi: 10.1007/s00438-014-0889-2
- Greenwood A. K., Butler P. C., White R. B., DeMarco U., Pearce D., Fernald R. D. Multiple corticosteroid receptors in a teleost fish: distinct sequences, expression patterns, and transcriptional activities. *Endocrinology.* 2003. Vol. 144, no. 10. P. 4226–4236. doi: 10.1210/en.2003-0566
- Guillemin R., Rosenberg B. Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: a study with combined tissue cultures. *Endocrinology.* 1955. Vol. 57, no. 5. P. 599–607. doi: 10.1210/endo-57-5-599
- Hammes A., Andreassen T. K., Spoelgen R., Raila J., Hubner N., Schulz H., Metzger J., Schweigert F. J., Lippa P. B., Nykjaer A., Willnow T. E.

- Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids. *Cell*. 2005. Vol. 122, no. 5. P. 751–762. doi: 10.1016/j.cell.2005.06.032
- Hammes S. R., Davis P. J. Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 29, no. 4. P. 581–593. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.001
- Hammes S. R., Levin E. R. Extranuclear steroid receptors: nature and actions. *Endocrinol Rev*. 2007. Vol. 28, no. 7. P. 726–741. doi: 10.1210/er.2007-0022
- Harris G. W. Neural control of the pituitary gland. *Physiol Rev*. 1948. Vol. 28, no. 2. P. 139–179. doi: 10.1152/physrev.1948.28.2.139
- Harris G. W. Humours and hormones. *J Endocrinol*. 1972. Vol. 53, no. 2. P. 2–23.
- Hsu H.-J., Hsu N. C., Hu M. C., Chung B. C. Steroidogenesis in zebrafish and mouse models. *Mol Cell Endocrinol*. 2006. Vol. 248, no. 1–2. P. 160–163. doi: 10.1016/j.mce.2005.10.011
- Huang X., Warren J. T., Gilbert L. I. New players in the regulation of ecdysone biosynthesis. *J Genet Genomics*. 2008. Vol. 35, no. 1. P. 1–10. doi: 10.1016/S1673-8527(08)60001-6
- Hughes A. L. The evolution of functionally novel proteins after gene duplication. *Proc R Soc B Biol Sci*. 1994. Vol. 256, no. 1346. P. 119–124. doi: 10.1098/rspb.1994.0058
- Jiang C.-L., Liu L., Tasker J. G. Why do we need nongenomic glucocorticoid mechanisms? *Front Neuroendocrinol*. 2014. Vol. 35, no. 1. P. 72–75. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.09.005
- Jiang J., Young G., Kobayashi T., Nagahama Y. Eel (*Anguilla japonica*) testis 11 $\beta$ -hydroxylase gene is expressed in interrenal tissue and its product lacks aldosterone synthesizing activity *Mol Cell Endocrinol*. 1998. Vol. 146, no. 1–2. P. 207–211. doi: 10.1016/S0303-7207(98)00147-6
- Joss J. M. P., Arnold-Reed D. E., Balment R. J. The steroidogenic response to angiotensin II in the Australian lungfish, *Neoceratodus forsteri*. *J Comp Physiol B*. 1994. Vol. 164, no. 5. P. 378–382. doi: 10.1007/BF00302553
- Judd S. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase isoform regulation in three-spine stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) during salinity acclimation. *A Thesis Degree Master Sci*. 2012. 91 p.
- Kime D. E. “Classical” and “non-classical” reproductive steroids in fish. *Rev Fish Biol Fish*. 1993. Vol. 3, no. 2. P. 160–180. doi: 10.1007/BF00045230
- Knapp R., Wingfield J. C., Bass A. H. Steroid hormones and paternal care in the plainfin midshipman fish (*Porichthys notatus*). *Horm Behav*. 1999. Vol. 35, no. 1. P. 81–89. doi: 10.1006/hbeh.1998.1499
- Krozowski Z. S., Funder J. W. Renal mineralocorticoid receptors and hippocampal corticosterone-binding species have identical intrinsic steroid specificity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983. Vol. 80, no. 19. P. 6056–6060.
- Kumai Y., Nesan D., Vijayan M. M., Perry S. F. Cortisol regulates Na<sup>+</sup> uptake in zebrafish, *Danio rerio*, larvae via the glucocorticoid receptor. *Mol Cell Endocrinol*. 2012. Vol. 364, no. 1–2. P. 113–125. doi: 10.1016/j.mce.2012.08.017
- Laurent P., Perry S. F. Effects of cortisol on gill chloride cell morphology and ionic uptake in the freshwater trout, *Salmo gairdneri*. *Cell Tissue Res*. 1990. Vol. 259, no. 3. P. 429–442. doi: 10.1007/BF01740769
- Levi L., Pekarski I., Gutman E., Fortina P., Hyslop T., Biran J., Levavi-Sivan B., Lubzens E. Revealing genes associated with vitellogenesis in the liver of the zebrafish (*Danio rerio*) by transcriptome profiling. *BMC Genomics*. 2009. Vol. 10, no. 1. 141 p. doi: 10.1186/1471-2164-10-141
- Liley N. R., Stacey N. E. Hormones, pheromones, and reproductive behavior in fish. *Fish Physiology: Reproduction: behavior and fertility control*. New York: Academic Press, 1983. P. 1–63. doi: 10.1016/S1546-5098(08)60301-5
- Liu C., Zhang X., Deng J., Hecker M., Al-Khedhairy A., Giesy J. P., Zhou B. Effects of prochloraz or propylthiouracil on the cross-talk between the HPG, HPA, and HPT axes in zebrafish. *Environ Sci Technol*. 2011. Vol. 45, no. 2. P. 769–775. doi: 10.1021/es102659p
- Liu S., Xu X. R., Qi Z. H., Chen H., Hao Q. W., Hu Y. X., Zhao J. L., Ying G. G. Steroid bioaccumulation profiles in typical freshwater aquaculture environments of South China and their human health risks via fish consumption. *Environ Pollut*. 2017. Vol. 228. P. 72–81. doi: 10.1016/j.envpol.2017.05.031
- Löhr H., Hammerschmidt M. Zebrafish in endocrine systems: recent advances and implications for human disease. *Annu Rev Physiol*. 2011. Vol. 73. P. 183–211. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142320
- Lokman P. M., Harris B., Kusakabe M., Kime D. E., Schulz R. W., Adachi S., Young G. 11-Oxygenated androgens in female teleosts: prevalence, abundance, and life history implications. *Gen Comp Endocrinol*. 2002. Vol. 129, no. 1. P. 1–12. doi: 10.1016/S0016-6480(02)00562-2
- Luu-The V. Assessment of steroidogenesis and steroidogenic enzyme functions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013. Vol. 137. P. 176–182. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.05.017
- Luu-The V., Labrie F. The intracrine sex steroid biosynthesis pathways. *Neuroendocrinology: The Normal Neuroendocrine System*. Amsterdam: Elsevier, 2010. P. 177–192. doi: 10.1016/S0079-6123(08)81010-2
- Madsen S. S., Kiellerich P., Tipsmark C. K. Multiplicity of expression of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ -subunit isoforms in the gill of Atlantic salmon (*Salmo salar*): cellular localization and absolute quantification in response to salinity change. *J Exp Biol*. 2009. Vol. 212, no. 1. P. 78–88. doi: 10.1242/jeb.024612
- Maglich J. M. The first completed genome sequence from a teleost fish (*Fugu rubripes*) adds significant diversity to the nuclear receptor superfamily. *Nucleic Acids Res*. 2003. Vol. 31, no. 14. P. 4051–4058. doi: 10.1093/nar/gkg444
- Margiotta-Casaluci L., Courant F., Antignac J. P., Le Bizec B., Sumpter J. P. Identification and quantification of 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone in the teleost fathead minnow (*Pimephales promelas*) by gas chromatography – tandem mass spectrometry. *Gen Comp Endocrinol*. 2013. Vol. 191. P. 202–209. doi: 10.1016/j.ygcen.2013.06.017
- Margiotta-Casaluci L., Sumpter J. P. 5 $\alpha$ -Dihydrotestosterone is a potent androgen in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Gen Comp Endocri-*



- mol. 2011. Vol. 171, no. 3. P. 309–318. doi: 10.1016/j.ygcen.2011.02.012
- Martyniuk C. J., Bissegger S., Langlois V. S. Current perspectives on the androgen 5 alpha-dihydrotestosterone (DHT) and 5 alpha-reductases in teleost fishes and amphibians. *Gen Comp Endocrinol.* 2013. Vol. 194. P. 264–274. doi: 10.1016/j.ygcen.2013.09.019
- Marx C. E., Bradford D. W., Hamer R. M., Naylor J. C., Allen T. B., Lieberman J. A., Strauss J. L., Kiltz J. D. Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: emerging preclinical and clinical evidence. *Neuroscience.* 2011. Vol. 191. P. 78–90. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.06.076
- McCormick S. D. Endocrine control of osmoregulation in teleost fish. *Am Zool.* 2001. Vol. 41, no. 4. P. 781–794. doi: 10.1668/0003-1569(2001)041[0781:ECOOIT]2.0.CO;2
- McCormick S. D., Regish A., O'Dea M. F., Shrimpton J. M. Are we missing a mineralocorticoid in teleost fish? Effects of cortisol, deoxycorticosterone and aldosterone on osmoregulation, gill Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity and isoform mRNA levels in Atlantic salmon. *Gen Comp Endocrinol.* 2008. Vol. 157, no. 1. P. 35–40. doi: 10.1016/j.ygcen.2008.03.024
- Mensah-Nyagan A. G., Saredi S., Schaeffer V., Kibaly C., Meyer L., Melcangi R. C., Patte-Mensah C. Assessment of neuroactive steroid formation in diabetic rat spinal cord using high-performance liquid chromatography and continuous flow scintillation detection. *Neurochem Int.* 2008. Vol. 52, no. 4–5. P. 554–559. doi: 10.1016/j.neuint.2007.06.010
- Meyer A., Van de Peer Y. From 2R to 3R: evidence for a fish-specific genome duplication (FSGD). *BioEssays.* 2005. Vol. 27, no. 9. P. 937–945. doi: 10.1002/bies.20293
- Miller W. L. Steroid hormone synthesis in mitochondria. *Mol Cell Endocrinol.* 2013. Vol. 379, no. 1–2. P. 62–73. doi: 10.1016/j.mce.2013.04.014
- Miller W. L., Auchus R. J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011. Vol. 32, no. 1. P. 81–151. doi: 10.1210/er.2010-0013
- Miller W. L., Bose H. S. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking: Thematic Review Series: Genetics of Human Lipid Diseases. *J Lipid Res.* 2011. Vol. 52, no. 12. P. 2111–2135. doi: 10.1194/jlr.R016675
- Mindnich R., Haller F., Halbach F., Moeller G., Hrabé de Angelis M., Adamski J. Androgen metabolism via 17-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 in mammalian and non-mammalian vertebrates: comparison of the human and the zebrafish enzyme. *J Mol Endocrinol.* 2005. Vol. 35, no. 2. P. 305–316. doi: 10.1677/jme.1.01853
- Moeller G., Adamski J. Integrated view on 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases. *Mol Cell Endocrinol.* 2009. Vol. 301, no. 1–2. P. 7–19. doi: 10.1016/j.mce.2008.10.040
- Mommsen T. P., Vijayan M. M., Moon T. W. Cortisol in teleosts: dynamics, mechanisms of action, and metabolic regulation. *Rev Fish Biol Fish.* 1999. Vol. 9, no. 3. P. 211–268.
- Mooradian A. D., Morley J. E., Korenman S. G. Biological Actions of Androgens. *Endocr Rev.* 1987. Vol. 8, no. 1. P. 1–28. doi: 10.1023/A:1008924418720
- Moyes C. D., Schulte P. Ion and Water Balance. *Principles of Animal Physiology. Edinburgh Gate.* Pearson Education Limited, 2014. 2<sup>nd</sup> ed. P. 500–555.
- Müller J. Aldosterone: the minority hormone of the adrenal cortex. *Steroids.* 1995. Vol. 60, no. 1. P. 2–9. doi: 10.1016/0039-128X(94)00021-4
- Nagahama Y. Endocrine regulation of gametogenesis in fish. *Int J Dev Biol.* 1994. Vol. 38, no. 2. P. 217–229.
- Nagahama Y., Yamashita M. Regulation of oocyte maturation in fish. *Dev. Growth Differ.* 2008. Vol. 50, Suppl 1. P. S195 – S219. doi: 10.1111/j.1440-169X.2008.01019.x
- Nematollahi M. A., van Pelt-Heerschap H., Atsma W., Komen J. High levels of corticosterone, and gene expression of star, cyp17a2, hsd3b, cyp21, hsd11b2 during acute stress in common carp with interrenal hyperplasia. *Gen Comp Endocrinol.* 2012. Vol. 176, no. 2. P. 252–258. doi: 10.1016/j.ygcen.2012.01.023
- Norman A. W., Mizwicki M. T., Norman D. P. G. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nat Rev Drug Discov.* 2004. Vol. 3, no. 1. P. 27–41. doi: 10.1038/nrd1283
- Olsen R. W., Sapp D. W. Neuroactive steroid modulation of GABAA receptors. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1995. Vol. 48. P. 57–74.
- Olsson P.-E., Berg A. H., von Hofsten J., Grahn B., Hellqvist A., Larsson A., Karlsson J., Modig C., Borg B., Thomas P. Molecular cloning and characterization of a nuclear androgen receptor activated by 11-ketotestosterone. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005. Vol. 3. P. 37. doi: 10.1186/1477-7827-3-37
- Oren I., Fleishman S. J., Kessel A., Ben-Tal N. Free diffusion of steroid hormones across biomembranes: a simplex search with implicit solvent model calculations. *Biophys J.* 2004. Vol. 87, no. 2. P. 768–779. doi: 10.1529/biophysj.103.035527
- Páll M. K., Mayer I., Borg B. Androgen and behavior in the male three-spined stickleback, *Gasterosteus aculeatus* L. – Changes in 11-ketotestosterone levels during the nesting cycle. *Horm Behav.* 2002. Vol. 41, no. 4. P. 377–383. doi: 10.1006/hbeh.2002.1777
- Pankhurst N. W., Hilder P. I., Pankhurst P. M. Reproductive condition and behavior in relation to plasma levels of gonadal steroids in the spiny damselfish *Acanthochromis polyacanthus*. *Gen Comp Endocrinol.* 1999. Vol. 115, no. 1. P. 53–69. doi: 10.1006/gcen.1999.7285
- Paul S. M., Purdy R. H. Neuroactive steroids. *FASEB J.* 1992. Vol. 6, no. 6. P. 2311–22. doi: 10.1096/fasebj.6.6.1347506
- Petersen L. H., Hala D., Carty D., Cantu M., Martinović D., Huggett D. B. Effects of progesterone and norethindrone on female fathead minnow (*Pimephales promelas*) steroidogenesis. *Environ Toxicol Chem.* 2015. Vol. 34, no. 2. P. 379–390. doi: 10.1002/etc.2816
- Pickford G. E., Pang P. K. T., Weinstein E., Torretti J., Hendler E., Epstein F. H. The response of the hypophysectomized cyprinodont, *Fundulus heteroclitus*, to replacement therapy with cortisol: Effects on blood serum and sodium-potassium activated adenosine triphosphatase in the gills, kidney, and intestinal mucosa. *Gen Comp Endocrinol.* 1970. Vol. 14, no. 3. P. 524–534. doi: 10.1016/0016-6480(70)90036-5

- Pippal J. B., Cheung C. M., Yao Y. Z., Brennan F. E., Fuller P. J. Characterization of the zebrafish (*Danio rerio*) mineralocorticoid receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2011. Vol. 332, no. 1–2. P. 58–66. doi: 10.1016/j.mce.2010.09.014
- Pittman K., Yúfera M., Pavlidis M., Geffen A. J., Koven W., Ribeiro L., Zambonino-Infante J. L., Tandler A. Fantastically plastic: fish larvae equipped for a new world. *Rev Aquac.* 2013. Vol. 5. P. 224–267. doi: 10.1111/raq.12034
- Prunet P., Sturm A., Milla S. Multiple corticosteroid receptors in fish: From old ideas to new concepts. *Gen Comp Endocrinol.* 2006. Vol. 147, no. 1. P. 17–23. doi: 10.1016/j.ygcen.2006.01.015
- Raisman G. An urge to explain the incomprehensible: Geoffrey Harris and the discovery of the neural control of the pituitary gland. *Annu Rev Neurosci.* 1997. Vol. 20, no. 1. P. 533–566. doi: 10.1146/annurev.neuro.20.1.533
- De Renzis G., Bornancin M. Ion transport and gill ATPases. *Gills: Ion and Water Transfer.* Orlando: Academic Press, Inc. 1984. P. 65–104. doi: 10.1016/S1546-5098(08)60182-X
- Reul J. M. H. M., Gesing A., Droste S., Stec I. S. M., Weber A., Bachmann C., Bilang-Bleuel A., Holsboer F., Linthorst A. C. E. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *Eur J Pharmacol.* 2000. Vol. 405, no. 1–3. P. 235–249. doi: 10.1016/S0014-2999(00)00677-4
- Richards J. G. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-isoform switching in gills of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) during salinity transfer. *J Exp Biol.* 2003. Vol. 206, no. 24. P. 4475–4486. doi: 10.1242/jeb.00701
- Rosner W. Sex steroids and the free hormone hypothesis. *Cell.* 2006. Vol. 124, no. 3. P. 455–456. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.026
- Rossier B. C., Baker M. E., Studer R. A. Epithelial sodium transport and its control by aldosterone: the story of our internal environment revisited. *Physiol Rev.* 2015. Vol. 95, no. 1. P. 297–340. doi: 10.1152/physrev.00011.2014
- Rossier N. M., Chew G., Zhang K., Riva F., Fent K. Activity of binary mixtures of drospirenone with progesterone and 17 $\alpha$ -ethinylestradiol *in vitro* and *in vivo*. *Aquat Toxicol.* 2016. Vol. 174. P. 109–122. doi: 10.1016/j.aquatox.2016.02.005
- Rove K. O., Crawford E. D., Perachino M., Morote J., Klotz L., Lange P. H., Andriole G. L., Matsmoto A. M., Taneja S. S., Eisenberger M. A., Reis L. O. Maximal testosterone suppression in prostate cancer-free vs total testosterone. *Urology.* 2014. Vol. 83, no. 6. P. 1217–1222. doi: 10.1016/j.urology.2014.02.001
- Schally A. V., Arimura A., Kastin A. J., Matsuo H., Baba Y., Redding T. W., Nair R. M. G., Debeljuk L., White W. F. Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Sci.* 1971. Vol. 173, no. 4001. P. 1036–1038. doi: 10.1126/science.173.4001.1036
- Schiffer L., Anderko S., Hannemann F., Eiden-Plach A., Bernhardt R. The CYP11B subfamily. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015. Vol. 151. P. 38–51. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.10.011
- Schiller C. E., Schmidt P. J., Rubinow D. R. Allopregnanolone as a mediator of affective switching in reproductive mood disorders. *Psychopharmacol (Berl).* 2014. Vol. 231, no. 17. P. 3557–3567. doi: 10.1007/s00213-014-3599-x
- Scholz S., Mayer I. Molecular biomarkers of endocrine disruption in small model fish. *Mol Cell Endocrinol.* 2008. Vol. 293, no. 1–2. P. 57–70. doi: 10.1016/j.mce.2008.06.008
- Shen W.-J., Azhar S., Kraemer F. B. Lipid droplets and steroidogenic cells. *Exp Cell Res.* 2016. Vol. 340, no. 2. P. 209–214. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.11.024
- Stein L. R., Trapp R. M., Bell A. M. Do reproduction and parenting influence personality traits? Insights from threespine stickleback. *Anim Behav.* 2016. Vol. 112. P. 247–254. doi: 10.1016/j.anbehav.2015.12.002
- Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol.* 2001. Vol. 145, no. 6. P. 669–679. doi: 10.1530/eje.0.1450669
- Stolte E. H., de Mazon A. F., Leon-Koosterziel K. M., Jesiak M., Bury N. R., Sturm A., Savelkoul H. F., Verburg van Kemenade B. M. L., Flik G. Corticosteroid receptors involved in stress regulation in common carp, *Cyprinus carpio*. *J Endocrinol.* 2008. Vol. 198, no. 2. P. 403–417. doi: 10.1677/JOE-08-0100
- Strous R. D., Maayan R., Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006. Vol. 16, no. 3. P. 155–169. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.09.005
- Sturm A., Bury N., Dengreville L., Fagart J., Flouriot G., Rafestin-Oblin M. E., Prunet P. 11-Deoxycorticosterone is a potent agonist of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) mineralocorticoid receptor. *Endocrinology.* 2005. Vol. 146, no. 1. P. 47–55. doi: 10.1210/en.2004-0128
- Takahashi H., Sakamoto T. The role of 'mineralocorticoids' in teleost fish: Relative importance of glucocorticoid signaling in the osmoregulation and 'central' actions of mineralocorticoid receptor. *Gen Comp Endocrinol.* 2013. Vol. 181. P. 223–228. doi: 10.1016/j.ygcen.2012.11.016
- Tarkowská D., Strnad M. Plant ecdysteroids: plant sterols with intriguing distributions, biological effects and relations to plant hormones. *Planta.* 2016. Vol. 244, no. 3. P. 545–555. doi: 10.1007/s00425-016-2561-z
- Taylor J. S., Braasch I., Frickey T., Meyer A., Van de Peer Y. Genome duplication, a trait shared by 22000 species of ray-finned fish. *Genome Res.* 2003. Vol. 13, no. 3. P. 382–390. doi: 10.1101/gr.640303
- Thomas P. Rapid steroid hormone actions initiated at the cell surface and the receptors that mediate them with an emphasis on recent progress in fish models. *Gen Comp Endocrinol.* 2012. Vol. 175, no. 3. P. 367–383. doi: 10.1016/j.ygcen.2011.11.032
- Tipsmark C. K., Breves J. P., Seale A. P., Lerner D. T., Hirano T., Grau E. G. Switching of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase isoforms by salinity and prolactin in the gill of a cichlid fish. *J Endocrinol.* 2011. Vol. 209, no. 2. P. 237–244. doi: 10.1530/JOE-10-0495
- Tokarz J., Norton W., Möller G., Hrabé de Angelis M., Adamski J. Zebrafish 20 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is important for glucocorticoid catabolism in stress response. *PLoS One.* 2013a. Vol. 8, no. 1. P. e54851. doi: 10.1371/journal.pone.0054851

Tokarz J., Möller G., Hrabé de Angelis M., Adam-ski J. Zebrafish and steroids: what do we know and what do we need to know? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013b. Vol. 137. P. 165–173. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.01.003

Tokarz J., Möller G., Hrabě de Angelis M., Adam-ski J. Steroids in teleost fishes: A functional point of view. *Steroids*. 2015. Vol. 103. P. 123–144. doi: 10.1016/j.steroids.2015.06.011

Ubuka T., Parhar I. Dual actions of mamma-lian and piscine gonadotropin-inhibitory hormones, RFamide-related peptides and LPXRFamide peptides, in the hypothalamic-pituitary – gonadal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. Vol. 8. P. 377. doi: 10.3389/fendo.2017.00377

Veillette P. A., Sundell K., Specker J. L. Cortisol mediates the increase in intestinal fluid absorption in Atlantic salmon during parr-smolt transformation. *Gen Comp Endocrinol*. 1995. Vol. 97, no. 2. P. 250–258. doi: 10.1006/gcen.1995.1024

Viero C., Dayanithi G. Neurosteroids are excitatory in supraoptic neurons but inhibitory in the peripheral nervous system: it is all about oxytocin and progesterone receptors. *Prog Brain Res*. 2008. Vol. 170. P. 177–192. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00416-0

Vos J. G., Dybing E., Greim H. A., Ladefoged O., Lambré C., Tarazona J. V., Brandt I., Vethaak A. D. Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situa-tion. *Crit Rev Toxicol*. 2000. Vol. 30, no. 1. P. 71–133. doi: 10.1080/10408440091159176

de Waal P. P., Wang D. S., Nijenhuis W. A., Schulz R. W., Bogerd J. Functional characterization and expression analysis of the androgen receptor in zeb-rafish (*Danio rerio*) testis. *Reproduction*. 2008. Vol. 136, no. 2. P. 225–234. doi: 10.1530/REP-08-0055

Wehling M. Looking beyond the dogma of genomic steroid action: insights and facts of the 1990s. *J Mol Med (Berl)*. 1995. Vol. 73, no. 9. P. 439–447. doi: 10.1007/BF00202262

Willnow T. E., Nykjaer A. Response: Cellular Uptake of Sex Steroid Hormones. *Cell*. 2006. Vol. 124, no. 3. P. 456–457. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.027

Wood C. M., Marshall W. S. Ion balance, acid-base regulation, and chloride cell function in the common killifish, *Fundulus heteroclitus* – a euryhaline estuarine teleost. *Estuaries*. 1994. Vol. 17, no. 1. P. 34–52. doi: 10.2307/1352333

Woolston C. ‘Living fossil’ genome unlocked. *Nature*. 2013. Vol. 496, no. 7445. P. 283–283. doi: 10.1038/496283a

Yu X., Wu L., Xie L., Yang S., Charkraborty T., Shi H., Wang D., Zhou L. Characterization of two paralogo-us StAR genes in a teleost, Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Mol Cell Endocrinol*. 2014. Vol. 392, no. 1–2. P. 152–162. doi: 10.1016/j.mce.2014.05.013

Zhang Y., Zhang S., Lu H., Zhang L., Zhang W. Genes encoding aromatases in teleosts: Evolution and expression regulation. *Gen Comp Endocrinol*. 2014. Vol. 205. P. 151–158. doi: 10.1016/j.ygcen.2014.05.008

Received February 12, 2018

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

### Рендаков Николай Львович

научный сотрудник, к. б. н.  
Институт биологии КарНЦ РАН,  
Федеральный исследовательский центр  
«Карельский научный центр РАН»  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика  
Карелия, Россия, 185910  
эл. почта: nrend@mail.ru  
тел.: 89602136038

## CONTRIBUTOR:

### Rendakov, Nikolai

Institute of Biology, Karelian Research Centre,  
Russian Academy of Sciences  
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: nrend@mail.ru  
tel.: +79602136038