

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕЦИСТОКИНИНА НА УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ У РЫБ

В.В. Кузьмина

Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН, пос. Борок
Ярославская обл., Российская Федерация

Исследовано влияние холецистокинина (ХЦК) на уровень гликемии у 3-х видов рыб: карп *Cyprinus carpio* L., плотва *Rutilus rutilus* (L.), окунь *Perca fluviatilis* L. Всем рыбам из опытной группы (5 экз.) в одно и то же время суток (10 ч) внутривентрально вводили холецистокинин в дозе 100 нг/кг массы тела в растворе Рингера; в контрольной группе вводили раствор Рингера. В первой серии опытов через 1 ч после инъекции ХЦК рыб (карп, плотва и окунь) декапитировали и отбирали кровь из хвостовых сосудов. Во второй серии опытов у карпа исследовали влияние ХЦК на динамику гликемии. Показано, что введение ХЦК влияет на уровень глюкозы в крови у рыб разных видов – через 1 ч после введения ХЦК уровень глюкозы у окуня увеличивается на 19% ($P < 0.05$), у плотвы снижается на 17% ($P < 0.05$) по отношению к контролю, у карпа существенно не изменяется. Динамика уровня гликемии у карпа под влиянием ХЦК имеет колебательный характер. Наблюдается значительное увеличение показателя в течение первых 3-х ч эксперимента по сравнению с интактными рыбами, сменяющееся через 24 ч уменьшением до минимального уровня через 72 ч, которое с некоторыми колебаниями сохраняется в течение 7 сут. При сравнении с контролем существенный эффект ($P < 0.05$) отмечен через 0.5, 48, 120 и 168 ч, при этом доминирует стимулирующий эффект ХЦК. Высказано предположение, что увеличение уровня гликемии под влиянием ХЦК может усиливать ингибирующий эффект гормона на пищевое поведение рыб. Обсуждаются механизмы влияния ХЦК на уровень гликемии и пищевое поведение рыб.

Ключевые слова: карп, плотва, окунь, холецистокинин, уровень гликемии, пищевое поведение

Проблемы биологии продуктивных животных, 2018, 3: 96-105

Введение

Известно, что холецистокинин (ХЦК), выполняющий разнообразные функции, локализован преимущественно в кишечнике, где функционирует как гормон, и в мозге, где выполняет функции нейротрансмиттера. ХЦК оказывает значительное влияние на пищевое поведение рыб (Peyon et al., 1999; De Pedro, Bjornsson, 2002; Кузьмина, 2015; Thavanathan, Volkoff, 2006; Rubio et al., 2008; Penney, Volkoff, 2014; Volkoff, 2016). Кроме того, есть сведения о влиянии ХЦК на пищеварение (Einarsson et al., 1997; Rønnestad, 2002; Tillner et al., 2014; Кузьмина, 2015a) и метаболизм (Szelényi, 2010; Balaskó et al., 2013). ХЦК снижает аппетит и вызывает чувство сытости (Himick, Peter, 1994; Rubio et al., 2008; Volkoff et al., 2003; Volkoff, 2005, 2016), в то время как антагонисты ХЦК вызывают увеличение потребления пищи (Gelineau, Boujard, 2001). При исследовании влияния ХЦК (100 нг/кг массы тела), введенного внутривентрально, на пищевое поведение карпа было показано, что через 1-5 ч после введения гормон снижает потребление пищи и слабо влияет на локомоторные реакции рыб (Кузьмина, 2015).

Помимо этого, ХЦК блокирует желудочную секрецию, влияет на гладкую мускулатуру, вызывает задержку опорожнения желудка, сокращает и увеличивает подвижность желчного пузыря, а также стимулирует секрецию липазы, трипсина и

химотрипсина (Einarsson et al., 1997; Rønnestad, 2002; Tillner et al., 2014; Volkov, 2016). Сведения о влиянии ХЦК на уровень гликемии у рыб в доступной литературе отсутствуют.

Вместе с тем глюкоза является одним из регуляторов пищевого поведения животных. Более того, была предложена глюкостатическая теория регуляции аппетита (Mayer, 1955), а изменение уровня гликемии долгое время рассматривалось в числе одного из основных регуляторов аппетита (Уголев, Кассиль, 1961; Кассиль, 1990). При исследовании влияния глюкозы, аминокислот и цитрата натрия на скорость пищевой реакции рыб было установлено почти двукратное увеличение латентного времени питания рыб под влиянием глюкозы (Кузьмина, 1966). Несмотря на доказательства в последние десятилетия решающей роли в регуляции потребления пищи различных нейротрансмиттеров и нейромедиаторов, не исключается влияние метаболического статуса на пищевое поведение рыб, в частности, известно, что глюкоза стимулирует синтез одного из наиболее важных орексигенных факторов – нейропептида Y (Volkov, 2016).

Цель работы состояла в изучении влияния холецистокинина на уровень гликемии у 3-х видов пресноводных костистых рыб – карпа, плотвы и окуня.

Материалы и методы

Объекты исследования – бентофаги молодь карпа *Cyprinus carpio* L., масса – 9.2 ± 0.4 г. и плотва *Rutilus rutilus* (L.), масса 280 ± 40 г., а также ихтиофаг-факультативный бентофаг окунь *Perca fluviatilis* L., масса 240 ± 30 г. В опытах использовано по 10 экз. плотвы и окуня, выловленных летом в Рыбинском водохранилище и 115 особей карпа, выведенных на экспериментальной прудовой базе ИБВВ РАН «Сунога». Молодь карпа в конце сентября была перевезена в лабораторию, где её содержали в 200 л аквариуме с проточной водопроводной водой при температуре воды 16-18°C. Рыб кормили два раза в неделю (5% от массы тела) желированным кормом с преобладанием белковых компонентов (17.3% белка, 1.7% липидов и 0.1% углеводов в расчете на сырую массу). За две недели до опыта рыб пересаживали в непроточные аквариумы объемом 40 л (площадь дна 30×60 см) с принудительной аэрацией (температура воды $20 \pm 2^\circ\text{C}$). Плотву и окуня в течение 1 ч доставляли в лабораторию и помещали в 200 л аквариумы с проточной водопроводной водой, где они до опыта содержались в течение 2-х суток без пищи.

Всем рыбам из опытной группы (5 экз.) в одно и то же время суток (10 ч) внутрибрюшинно вводили 0.1 мл раствора холецистокинина (ХЦК33, Sigma), в дозе 100 нг/кг массы тела, приготовленного на растворе Рингера для холоднокровных животных (103 mM NaCl, 1.9 mM KCl, 0.45 mM CaCl₂, 1.4 mM MgSO₄, pH 7.4). Рыбам контрольной группы (5 экз.) вводили равное количество раствора Рингера. В первой серии опытов через 1 ч после инъекции ХЦК рыб (карпа, плотву и окуня) декапитировали и отбирали кровь из хвостовых сосудов. Во второй серии опытов у карпа исследовали влияние ХЦК на динамику гликемии. До начала опыта в тех же условиях отбирали кровь у 5 экз. интактных особей. В последующие сроки (0.25, 0.5, 1, 3, 24, 48, 72, 96, 120, 144 и 168 ч) отбирали кровь у 5 экз. рыб из опытной группы и 5 экз. рыб из контрольной группы. Рыб во время опыта не кормили. Всего исследовано 245 экз. рыб (по 10 экз. каждого вида в 1-й серии опытов и 115 экз. карпа во 2-й серии опытов). Концентрацию глюкозы в крови определяли с использованием аппарата Ассу-Чек Active.

Результаты и обсуждение

Влияние холецистокинина на уровень гликемии у рыб разных видов. Поскольку показано, что ХЦК у карпа снижает время достижения кормового пятна и потребление пищи через 1 ч после его внутрибрюшинного введения (Кузьмина 2014), влияние гормона на уровень гликемии определяли в тех же условиях (рис. 1).

Установлено, что через 1 ч после введения ХЦК у карпа не выявлено статистически значимого изменения содержания глюкозы в крови по отношению к контролю ($P>0,05$), у плотвы отмечено снижение показателя на 17% (от 6.77 ± 0.71 до 5.63 ± 0.30 ммоль/л, $P<0.05$), у окуня – увеличение на 19% (от 7.73 ± 0.45 до 9.20 ± 0.25 ммоль/л, $P<0.05$). Наблюдаемые различия могли быть связаны не столько с видовыми особенностями характера ответа рыб на введение ХЦК, сколько со сменой во времени характера его воздействия. Ниже приведены данные, подтверждающие это предположение.

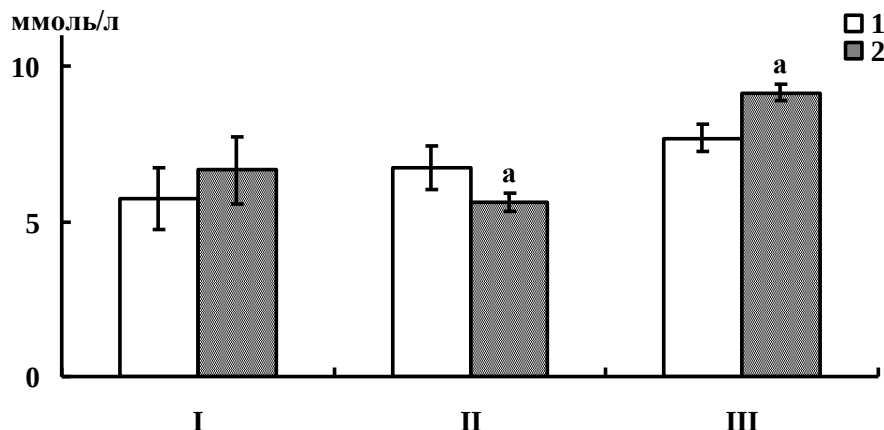


Рис. 1. Уровень глюкозы в крови через 1 ч после внутрибрюшинного введения холецистокинина у карпа (I), плотвы (II) и окуня (III). Обозначения: по горизонтали – виды рыб, по вертикали – уровень глюкозы, ммоль/л; 1 – контроль, 2 – опыт, а – $P<0.05$ по t-критерию при сравнении с интактными рыбами.

Влияние холецистокинина на динамику уровня гликемии у карпа. У интактных рыб уровень гликемии составляет 4.36 ± 0.31 ммоль/л (рис. 2).

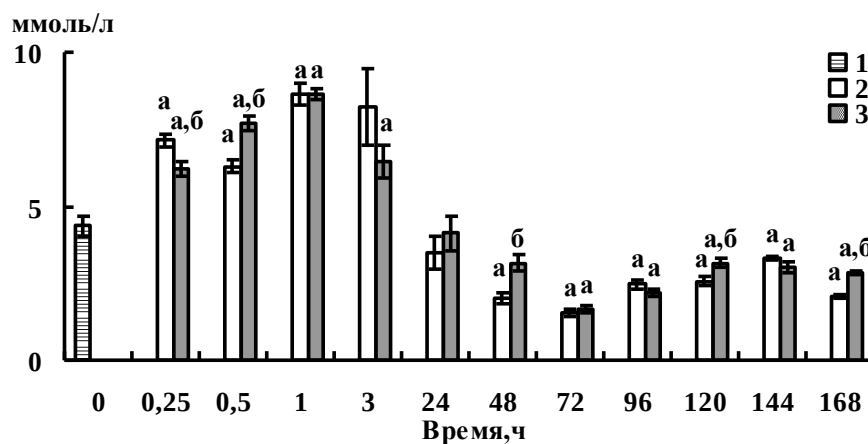


Рис. 2. Влияние холецистокинина на динамику уровня гликемии у карпа. Обозначения: по горизонтали – время после введения ХЦК (раствора Рингера в контроле), ч; по вертикали – уровень гликемии, ммоль/л; 1 – интактные рыбы, 2 – контроль, 3 – опыт; а – $P<0.05$ по t-критерию при сравнении с интактными рыбами, б – $P<0.05$ – по t-критерию при сравнении с контролем.

Через 0.25 ч после введения раствора Рингера и ХЦК наблюдался резкий подъём уровня глюкозы в 1.6 раза у рыб контрольной группы и в 1.4 раза у рыб опытной группы (до 7.15 ± 0.22 и 6.22 ± 0.25 ммоль/л соответственно). У рыб, которым вводили ХЦК, через 0.5 ч и 1 ч после инъекций уровень гликемии возрастал и в последний срок становился максимальным

(8.64 ± 0.17 ммоль/л). У рыб контрольной группы наблюдается спад уровня гликемии через 0.5 ч до 6.30 ± 0.21 ммоль/л. Однако, как и в опытной группе, в контрольной группе максимальное значение наблюдается через 1 ч после инъекции (8.66 ± 0.36 ммоль/л). Через 3 ч наблюдается снижение показателя, более значительное у рыб опытной группы (до 6.45 ± 0.53 ммоль/л). В дальнейшем, несмотря на вариабельность показателя, уровень гликемии контрольных и опытных рыб снижается по сравнению с интактными рыбам. Максимальное снижение содержания сахара в крови отмечено через 72 ч: 1.53 ± 0.11 и 1.65 ± 1.79 ммоль/л в контроле и опыте соответственно. Затем наблюдается постепенное увеличение показателя, наиболее значительное через 144 ч (3.31 ± 0.06 и 3.15 ± 0.15 ммоль/л в контроле и опыте соответственно). Через 168 ч у контрольных рыб исследуемый показатель снижается в 1.5 раза ($P < 0.05$), под действием ХЦК существенно не изменяется.

Особенно чётко эффект ХЦК на динамику гликемии у рыб опытной группы прослеживается по величине показателя в опыте и контроле. В первые $\frac{1}{4}$ часа уровень гликемии в контроле выше, чем в опыте, но уже через 0.5 ч ситуация меняется на противоположную. В дальнейшем наблюдаются колебания относительного уровня гликемии. При этом через 0.5, 24, 48, 72, 120 и 168 ч после введения ХЦК величина показателя в опыте превышает таковую в контроле, особенно значительно – через 48 и 168 ч (увеличение на 55.6 и 38%). Если суммировать эффекты снижения и повышения уровня гликемии под влиянием ХЦК, то окажется, что доминирует эффект стимуляции. В первом случае суммарное значение равно 54.3, во втором – 164.1.

При обсуждении полученных результатов важно отметить, что введенный внутривенно ХЦК изменяет уровень гликемии у всех исследованных видов рыб. При этом через 1 ч после введения гормона у карпа в обеих сериях опыта не отмечено статистически значимого изменения показателя, у окуня наблюдалось увеличение уровня гликемии на 19%, ($P < 0.05$), у плотвы – снижение величины показателя на 17% ($P < 0.05$) по отношению к контролю.

В проведенном исследовании установлено, что характер влияния ХЦК на уровень гликемии не зависит ни от типа питания, ни от систематического положения исследованных видов рыб. Карп и плотва, будучи бентофагами, близки в систематическом отношении (сем. Cyprinidae). Ихтиофаг-факультативный бентофаг окунь отличается таксономически (сем. Percidae). Однако при изучении влияния ХЦК на активность пищеварительных гидролаз у тех же видов рыб через 1 ч после введения гормона установлен стимулирующий эффект у карпа и плотвы, но ингибирующий – у окуня (неопубликованные данные). Предполагалось, что это обусловлено различиями в объеме крови (он больше у придонных бентофагов), а также разным количеством инкретируемых ферментов, которые повторно поступают в поджелудочную железу. По всей вероятности, и в случае ферментов, и в случае уровня гликемии наблюдаемые различия были «кажущимися» и отражали не закономерность, асиюминутную реакцию организма, поскольку для ХЦК, как и для других гормонов (Плисецкая, 1975), характерна зависимость эффекта от времени. Аналогичное явление было отмечено при исследовании влияния серотонина на активность пептидаз и гликозидаз слизистой оболочки карпов (Kuz'mina, 2015).

Этот феномен обусловлен взаимодействием различных гормонов. Важно отметить, что увеличение уровня гликемии стимулирует работу инсулярного аппарата и инкрецию инсулина. Увеличение продукции инсулина и перестройка метаболизма, в том числе снижение уровня гликемии, в свою очередь провоцирует увеличение синтеза и инкреции адреналина (Кузьмина, 1971; Плисецкая, 1975). Поэтому в результате введения любого гормона, связанного с регуляцией обмена веществ и активности пищеварительных ферментов, наблюдается колебательное изменение исследуемых показателей. Подтверждением этого тезиса является колебательный характер изменения активности пищеварительных гидролаз под влиянием серотонина (Kuz'mina, 2015) и ХЦК (неопубликованные данные), уровня гликемии у рыб разных видов под влиянием адреналина и инсулина (Кузьмина, 1971;

Плисецкая, 1975). Поскольку характер изменения уровня гликемии у карпа в контроле близок к таковому в опыте, не исключено, что колебательный характер динамики показателя в ответ на введение ХЦК и раствора Рингера отражает изменение уровня адреналина и инсулина в результате стресса, вызванного хендлингом (Плисецкая, 1975).

Помимо этого, определённую роль может играть нутритивный статус рыб. Авторами метаболической теории регуляции аппетита, базирующейся на показателях цикла Кребса, объединяющего различные типы обмена веществ (углеводного, белкового и жирового), обосновывалась зависимость аппетита от состояния пищевых резервов организма, а также постулировалось существование взаимной коррекции систем, регулирующих аппетит (Уголев, Кассиль, 1961). Позднее при исследовании золотой рыбки *Carassius auratus* было показано, что через 2 ч после потребления корма уровень мРНК ХЦК в мозге увеличивается (Peyon et al., 1999). Важно, что на экспрессию мРНК ХЦК в мозге рыб влияет не только питание, но и голодание (Murashita et al., 2006), в том числе сезонное голодание (MacDonald, Volkoff, 2009a,b).

Не меньшее значение имеют не учитываемые в представленной работе жировые запасы рыб. Есть сведения, что лептин, синтезируемый жировой тканью, потенцирует ингибиторное действие ХЦК у золотой рыбки. При этом экспрессия мРНК ХЦК в гипоталамусе возрастает после центрального введения лептина, а блокада рецепторов ХЦК в мозге приводит к ингибированию индуцированного лептином снижения потребления пищи (Volkoff et al., 2003). Более того, концентрацию ХЦК в плазме крови повышают введённые в проксимальный отдел кишечника жирные кислоты с цепью, состоящей из 12 атомов углерода и выше (McLaughlin et al., 1999). Поскольку стимуляторами ХЦК являются не только длинноцепочные жирные кислоты, но и белки, не исключено, что повышение уровня гликемии в первые часы после введения ХЦК у карпа и окуня вызвано изначально высоким уровнем гормона. Как указывалось во введении, в корме, который получали карпы, как и в пище окуня, преобладали белковые компоненты (17.3 % в расчете на сырую массу).

Особо следует отметить, что ХЦК (Peyon et al., 1999; De Pedro, Bjornsson, 2002; Кузьмина, 2015a; Thavanathan, Volkoff, 2006; Rubio et al., 2008; Penney, Volkoff, 2014; Volkoff, 2016) и глюкоза (Кузьмина, 1966, 2005) ингибируют пищевое поведение рыб. При этом глюкоза влияет на структуру пищевого поведения рыб – снижает в 1.5 раза время одиночного и в 4.8 раза – время группового питания, а также время одиночного и группового движения, но значительно увеличивает время неподвижности (Кузьмина и др., 2002). Снижение количества потреблённой пищи подтверждает представления о сигнальной роли глюкозы в регуляции пищевого поведения рыб в соответствии с глюкостатической теорией регуляции аппетита (Maeyer, 1955), а также о полифункциональности глюкозы – участии в регуляции начальных этапов экзотрофии и в обмене веществ (Кузьмина, 2005). При этом потребление пищи приводит к значительному увеличению концентрации глюкозы и других сигнальных молекул в крови рыб (Плисецкая, 1975), причем количество глюкозы, поступающей из пищеварительного тракта во внутреннюю среду организма, в значительной мере зависит от интенсивности питания, состава и способа обработки пищи (Кузьмина, 2005).

Поскольку гликемия является важным фактором, оказывающим воздействие на активность нейронов гипоталамуса, высвобождающих нейротрансмиттеры, участвующие в регуляции пищевого поведения (Schwartz et al., 1992), было высказано предположение, что наблюдаемый эффект торможения пищевой активности у рыб схож с таковым у млекопитающих (Кузьмина, 2005). Введение глюкозы, по-видимому, имитирует состояние насыщения, вызывая изменение в уровне и взаимоотношениях целого ряда метаболических гормонов – тиреоидных, панкреатических и гормонов, входящих в ось гормон роста/инсулиноподобный фактор роста (MacKenzie et al., 1998). Увеличение уровня гормона роста в результате имитации состояния насыщения должно усиливать пищевую мотивацию и изменять компоненты поведения, связанные с потреблением пищи (Кузьмина, 2005).

Полученные в данной работе результаты и данные литературы свидетельствуют о возможности прямого и опосредованного воздействия глюкозы на системы регуляции пищевого поведения рыб. При этом увеличение уровня гликемии под влиянием ХЦК усиливает ингибирующий эффект последнего на пищевое поведение рыб. Поскольку эффекты глюкозы опосредуются через метаболиты цикла трикарбоновых кислот и тесно связаны со всем комплексом ассимиляторных процессов (Кузьмина, 2005), а ХЦК регулирует потребление пищи через сложную сеть взаимодействий с другими нейротрансмиттерами (Penney, Volkoff, 2014), возможна не цепь, а сеть различных реакций, прямо или опосредованно влияющих на пищевое поведение рыб (Кузьмина, 2005).

Заключение

Внутрибрюшинное введение ХЦК33 влияет на уровень гликемии у рыб разных видов. Через 1 ч после внутрибрюшинного введения ХЦК содержание сахара в крови у окуня увеличивается на 19.0%, у плотвы снижается на 16.9% по сравнению с контролем, у карпа в обеих сериях опыта не отмечено статистически значимого изменения. Динамика уровня гликемии у карпа при воздействии ХЦК имеет колебательный характер – наблюдается значительное увеличение (по сравнению с интактными рыбами в контроле) в течение первых трёх часов эксперимента и резкое уменьшение через 24 ч с минимальным значением к 72 ч, которое с некоторыми колебаниями сохраняется в течение 7 сут. При сравнении с контролем существенные сдвиги ($P < 0.05$) отмечены через 0.5, 48, 120 и 168 ч после введения ХЦК, при этом доминирует стимулирующий эффект. Полученные данные дают основание предположить, что повышение уровня гликемии под влиянием ХЦК может усиливать ингибирующий эффект гормона на пищевое поведение рыб.

Автор выражает искреннюю благодарность А.В. Докучаевой за техническую помощь в работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кассиль В.Г. Пищевое поведение в онтогенезе. – Л.: Наука, 1990. – 220 с.
2. Кузьмина В.В. Влияние гуморальных факторов на скорость пищевой реакции рыб // ДАН СССР. – 1966. – Т. 170. – № 2. – С. 486-488.
3. Кузьмина В.В. Влияние инсулина на уровень гликемии пресноводных костистых рыб // Биология и физиология пресноводных организмов. – 1971. – Вып. 22. – № 25. – С. 190-197.
4. Кузьмина В.В., Гарина Д.В., Герасимов Ю.В. Роль глюкозы в регуляции пищевого поведения рыб // Вопр. ихтиол. – 2002. – Т. 42. – № 2. – С. 253-258.
5. Кузьмина В.В. Физиолого-биохимические основы экзотрофии рыб. – М.: Наука, 2005. – 300 с.
6. Кузьмина В.В. Роль серотонина и холецистокинина в регуляции пищевого поведения рыб. Влияние биотических и абиотических факторов // Матер. докл. V Всеросс. конф. «Поведение рыб», Борок, 2014. – Кострома: Костромской печатный дом, 2014. – С. 125-130.
7. Кузьмина В.В. Процессы экзотрофии у рыб. Организация. Регуляция. Адаптации. – М.: Полиграф-Плюс, 2015. – 260 с.
8. Плисецкая Э.М. Гормональная регуляция углеводного обмена у низших позвоночных. – Л.: Наука, 1975. – 215 с.
9. Уголев А.М. Энтерининовая (кишечная гормональная) система. – Л.: Наука, 1978. – 315 с.
10. Уголев А.М., Кассиль В.Г. Физиология аппетита // Усп. совр. биол. – 1961. – Т. 51. – Вып. 3. – С. 352-368.
11. Balaskó M., Rostás I., Füredi N., Mikó A., Tenk J., Cséplő P., Koncsecskó-Gáspár M., Soós S., Székely M., Pétervári E. Age and nutritional state influence the effects of cholecystokinin on energy balance // Exp. Gerontology. – 2013. – Vol. 48. – P. 1180-1188.
12. Dockray G.J. Cholecystokinin and gut-brain signalling // Reg. Peptides. – 2009. – Vol. 155. – No. 1-3. – P. 6-10.

13. De Pedro N., Bjornsson B.T. Regulation of food intake by neuro-peptides and hormones. – In: Food intake in fish (Houlihan D., Boujard T., Jobling M., Eds.). – Oxford: Blackwell Sci., 2001. – Ch. 12. – P. 269-296.
14. Einarsson S., Davies P.S., Talbot C. Effect of exogenous cholecystokinin on the discharge of the gallbladder and the secretion of trypsin and chymotrypsin from the pancreas of the Atlantic salmon, *Salmo salar* L. // Comp. Biochem. Physiol. – 1997. – Vol. 117. – C. – P. 63-67.
15. Gelineau A., Boujard T. Oral administration of cholecystokinin receptor antagonists increase feed intake in rainbow trout // J. Fish Biol. – 2001. – Vol. 58. – P. 716-724.
16. Himick B.A., Peter R.E. CCK/gastrin-like immunoreactivity in brain and gut, and CCK suppression of feeding in goldfish // Am. J. Physiol. – 1994. – Vol. 267. – P. R841-R851.
17. Kuz'mina V.V. Effect of serotonin on exotrophy processes in fish. – In: New Developments in Serotonin Research. (Ming D. Li., Ed.). – Hauppauge, USA: Nova Science Publ., Inc. – 2015. – Ch. 5. – P. 89-122.
18. MacDonald E., Volkoff H. Cloning, distribution and effects of season and nutritional status on the expression of neuropeptide Y (NPY), cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) and cholecystokinin (CCK) in winter flounder (*Pseudopleuronectes americanus*) // Hormon. Behav. – 2009a. – Vol. 56. – No. 1. – P. 58-65. MacDonald E., Volkoff H. Neuropeptide Y (NPY), cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) and cholecystokinin (CCK) in winter skate (*Raja ocellata*): cDNA cloning, tissue distribution and mRNA expression responses to fasting // Gen. Comp. Endocrinol. – 2009b. – Vol. 161. – P. 252-261.
20. MacKenzie D.S., VanPutte C.M., Leiner K.A. Nutrient regulation of endocrine function in fish // Aquaculture. – 1998. – Vol. 161. – P. 3-25.
21. McLaughlin J., Grazia L.M., Jones M.N., D'Amato M., Dockray G.J., Thompson D.G. Fatty acid chain length determines cholecystokinin secretion and effect on human gastric motility // Gastroenterol. – 1999. – Vol. 116. – P. 46-53.
22. Mayer J. Regulation of energy intake and body weight: The glucostatic theory and the lipostatic hypothesis // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1955. – Vol. 63. – P. 15-43.
23. Murashita K., Fukada H., Hosokawa H., Masumoto T. Cholecystokinin and peptide Y in yellowtail (*Seriola quinqueradiata*): Molecular cloning, real-time quantitative RT-PCR, and response to feeding and fasting // Gen. Compar. Endocrinol. – 2006. – Vol. 145. – No. 3. – P. 287-297.
24. Penney C.C., Volkoff H. Peripheral injections of cholecystokinin, apelin, ghrelin and orexin in cavefish (*Astyanax fasciatus mexicanus*): Effects on feeding and on the brain expression levels of tyrosine hydroxylase, mechanistic target of rapamycin and appetite-related hormones // Gen. Compar. Endocrinol. – 2014. – Vol. 196. – P. 4-40.
25. Peyon P., Saied H., Lin X., Peter R.E. Postprandial, seasonal and sexual variations in cholecystokinin gene expression in goldfish brain // Brain Res. Mol. Brain Res. – 1999. – Vol. 74. – P. 190-196.
26. Rønnestad I. Control and efficiency of digestive function of marine fish larvae. – In: Avances en nutrición acuicola vi. memorias del vi simposium internacional de nutrición acuicola (Cruz-Suarez L.E., Ricque-Marie D., Tapia-Salazar M., Gaxiola-Cortes M.G., Simoes N., Eds.). – Cancun. Quintana Roo, Mexico. – 2002. – P. 152-165.
27. Rubio V.C., Sánchez-Vázquez F.J., Madrid J.A. Role of cholecystokinin and its antagonist proglumide on macronutrient selection in European sea bass *Dicentrarchus labrax*, L. // Physiol. Behav. – 2008. – Vol. 93. – No. 4-5. – P. 862-869.
28. Schwartz M.W., Figlewicz D.P., Baskin D.G., Woods S. C., Porte D.Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. // Endocr. Rev. – 1992. – Vol. 13. – No. 3. – P. 387-409.
29. Szelényi Z. Cholecystokinin: role in thermoregulation and other aspects of energetics // Clin. Chim. Acta. – 2010. – Vol. 411. – No. 5-6. – P. 329-335.
30. Thavanathan R., Volkoff H. Effects of amylin on feeding of goldfish: Interactions with CCK // Reg. Peptides. – 2006. – Vol. 133. – No. 1-3. – P. 90-96.
31. Tillner R., Rønnestad I., Dhert P., Ueberschar B. The regulatory loop between gut cholecystokinin and tryptic enzyme activity in sea bass (*Dicentrarchus labrax*) larvae is influenced by different feeding regimes and trigger substances // Aquaculture. – 2014. – Vol. 420. – P. 139-146.
32. Volkoff H., Eykelbosh A.J., Peter R.E. Role of leptin in the control of feeding of gold fish *Carassius auratus*: interactions with cholecystokinin, neuropeptide Y and orexin A, and modulation by fasting // Brain Res. – 2003. – Vol. 972. – P. 90-109.
33. Volkoff H. The neuroendocrine regulation of food intake in fish: A review of current knowledge // Frontiers Neurosci. – 2016. – Vol. 10. – P. 540-570. doi: 10.3389/fnins.2016.00540

34. Volkoff H., Canosa L.F., Unniappan S., Cerda-Reverter J.M., Bernier N.J., Kelly S.P., Peter R.E. Neuropeptides and the control of food intake in fish // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 142. – P. 3-19. doi: 10.1016/j.ygcen.2004.11.001

REFERENCES

1. Balaskó M., Rostás I., Füredi N., Mikó A., Tenk J., Cséplő P., Koncsecskó-Gáspár M., Soós S., Székely M., Pétervári E. Age and nutritional state influence the effects of cholecystokinin on energy balance. *Exp. Gerontology*. 2013, 48: 1180-1188.
2. Dockray G.J. Cholecystokinin and gut-brain signaling. *Reg. Peptides*. 2009, 155(1-3): 6-10.
3. De Pedro N., Björnsson B.T. Regulation of food intake by neuro-peptides and hormones. In: *Food intake in fish* (Houlihan D., Boujard T., Jobling M., Eds.). Oxford: Blackwell Sci., 2001, 12, P. 269-296.
4. Einarsson S., Davies P.S., Talbot C. Effect of exogenous cholecystokinin on the discharge of the gallbladder and the secretion of trypsin and chymotrypsin from the pancreas of the Atlantic salmon, *Salmo salar* L. *Comp. Biochem. Physiol.* 1997, 117: 63-67.
5. Gelineau A., Boujard T. Oral administration of cholecystokinin receptor antagonists increase feed intake in rainbow trout. *J. Fish Biol.* 2001, 58: 716-724.
6. Himick B.A., Peter R.E. CCK/gastrin-like immunoreactivity in brain and gut, and CCK suppression of feeding in goldfish. *Am. J. Physiol.* 1994, 267: R841-R851.
7. Kassil' V.G. *Pishchevoe povedenie v ontogeneze* (Food behavior in ontogenesis). Leningrad: Nauka Publ., 1990, 220 p. (In Russian)
8. Kuz'mina V.V. Effect of serotonin on exotrophy processes in fish. In: *New Developments in Serotonin Research* (Ming D. Li., Ed.). Hauppauge, USA: Nova Science Publ., Inc., 2015, Ch. 5, P. 89-122.
9. Kuz'mina V.V. [The effect of humoral factors on the rate of food reaction in fish]. *Doklady Akademii Nauk SSSR - Reports of the Academy of USSR*. 1966, 170(2): 486-488. (In Russian)
10. Kuz'mina V.V. [Effect of insulin on the level of glycemia in freshwater teleost fish]. *Biologiya i fiziologiya presnovodnykh organizmov - Biology and Physiology of Freshwater Organisms*. 1971, 22(25): 190-197. (In Russian)
11. Kuz'mina V.V., Garina D.V., Gerasimov Yu.V. [The role of glucose in the regulation of feeding behavior in fish]. *Voprosy ikhtiologii - Journal of Ichthyology*. 2002, 42(2): 253-258. (In Russian)
12. Kuz'mina V.V. *Fiziologo-biokhimicheskie osnovy ekzotrofii ryb* (Physiological and biochemical basis of fish exotrophy). Moscow: Nauka Publ., 2005, 300 p.
13. Kuz'mina V.V. [The role of serotonin and cholecystokinin in the regulation of feeding behavior in fish. Influence of biotic and abiotic factors]. In: *Mat. V Vseross. konf.: «Povedenie ryb», Borok, 2014* (Proc. All-Russian conf.: Behavior of fish, Borok, 2014). Kostroma: Kostromskoi pechatnyi dom Publ., 2014, P. 125-130.
14. Kuz'mina V.V. *Protsessy ekzotrofii u ryb. Organizatsiya. Regulyatsiya. Adaptatsii* (Processes of exotrophy in fish. Organization. Regulation. Adaptations). Moscow: Poligraf-Plyus Publ., 2015, 260 p.
15. MacDonald E., Volkoff H. Cloning, distribution and effects of season and nutritional status on the expression of neuropeptide Y (NPY), cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) and cholecystokinin (CCK) in winter flounder (*Pseudopleuronectes americanus*). *Hormon. Behav.* 2009, 56(1): 58-65. MacDonald E., Volkoff H. Neuropeptide Y (NPY), cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) and cholecystokinin (CCK) in winter skate (*Raja ocellata*): cDNA cloning, tissue distribution and mRNA expression responses to fasting. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2009, 161: 252-261.
17. MacKenzie D.S., VanPutte C.M., Leiner K.A. Nutrient regulation of endocrine function in fish. *Aquaculture*. 1998, 161: 3-25.
18. McLaughlin J., Grazia L.M., Jones M.N., D'Amato M., Dockray G.J., Thompson D.G. Fatty acid chain length determines cholecystokinin secretion and effect on human gastric motility. *Gastroenterol.* 1999, 116: 46-53.
19. Mayer J. Regulation of energy intake and body weight: The glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1955, 63: 15-43.
20. Murashita K., Fukada H., Hosokawa H., Masumoto T. Cholecystokinin and peptide Y in yellowtail (*Seriola quinqueradiata*): Molecular cloning, real-time quantitative RT-PCR, and response to feeding and fasting. *Gen. Compar. Endocrinol.* 2006, 145(3): 287-297.
21. Penney C.C., Volkoff H. Peripheral injections of cholecystokinin, apelin, ghrelin and orexin in cavefish (*Astyanax fasciatus mexicanus*): Effects on feeding and on the brain expression levels of tyrosine

- hydroxylase, mechanistic target of rapamycin and appetite-related hormones. *Gen. Compar. Endocrinol.* 2014, 196: 4-40.
22. Peyon P., Saied H., Lin X., Peter R.E. Postprandial, seasonal and sexual variations in cholecystokinin gene expression in goldfish brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1999, 74: 190-196.
 23. Plisetskaya E.M. *Gormonal'naya regulyatsiya uglevodnogo obmena u nizshikh pozvonochnykh* (Hormonal regulation of carbohydrate metabolism in lower vertebrates.). Leningrad: Nauka Publ., 1975, 215 p.
 24. Rønnestad I. Control and efficiency of digestive function of marine fish larvae. In: *Avances en nutricion acuicola vi. memorias del vi simposium internacional de nutricion acuicola* (Cruz-Suarez L. E., Ricque-Marie D., Tapia-Salazar M., Gaxiola-Cortes M.G., Simoes N., Eds.). Cancun. Quintana Roo, Mexico, 2002, P. 152-165.
 25. Rubio V.C., Sánchez-Vázquez F.J., Madrid J.A. Role of cholecystokinin and its antagonist proglumide on macronutrient selection in European sea bass *Dicentrarchus labrax*, L. *Physiol. Behav.* 2008, 93(4-5): 862-869.
 26. Schwartz M.W., Figlewicz D.P., Baskin D.G., Woods S. C., Porte D.Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr. Rev.* 1992, 13(3): 387-409.
 27. Szélényi Z. Cholecystokinin: role in thermoregulation and other aspects of energetic. *Clin. Chim. Acta.* 2010, 411(5-6): 329-335.
 28. Thavanathan R., Volkoff H. Effects of amylin on feeding of goldfish: Interactions with CCK. *Reg. Peptides.* 2006, 133(1-3): 90-96.
 29. Tillner R., Rønnestad I., Dhert P., Ueberschar B. The regulatory loop between gut cholecystokinin and tryptic enzyme activity in sea bass (*Dicentrarchus labrax*) larvae is influenced by different feeding regimes and trigger substances. *Aquaculture.* 2014, 420: 139-146.
 30. Ugolev A.M. *Enterinovaya (kishechnaya gormonal'naya) sistema* (Enteric (intestinal hormonal) system). Leningrad: Nauka Publ., 1978, 315 p.
 31. Ugolev A.M., Kassil' V.G. [Physiology of appetite]. *Uspekhi sovremennoi biologii - Advances in modern biology.* 1961, 51(3): 352-368. (In Russian)
 32. Volkoff H., Eykelbosh A.J., Peter R.E. Role of leptin in the control of feeding of gold fish *Carassius auratus*: interactions with cholecystokinin, neuropeptide Y and orexin A, and modulation by fasting. *Brain Res.* 2003, 972: 90-109.
 33. Volkoff H. The neuroendocrine regulation of food intake in fish: A review of current knowledge, *Frontiers Neurosci.* 2016, 10: 540-570. doi: 10.3389/fnins.2016.00540.
 34. Volkoff H., Canosa L.F., Unniappan S., Cerda-Reverter J.M., Bernier N.J., Kelly S.P., Peter R.E. Neuropeptides and the control of food intake in fish. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2005, 142: 3-19. doi: 10.1016/j.ygcen.2004.11.001

Effect of cholecystokinin on glycemia level in fish

Kuz'mina V.V.

*Papanin Institute for Biology of Inland Waters RAS,
152742, Borok, Yaroslavl oblast, Russian Federation.*

ABSTRACT. The effect of cholecystokinin (CCK) on the level of glycemia in 3 species of fish was studied: carp *Cyprinus carpio* L., roach *Rutilus rutilus* (L.), perch *Perca fluviatilis* L. All fish from the experimental group (5 specimens) at the same time day (10 hours) intraperitoneally injected cholecystokinin at a dose of 100 ng/kg body weight in Ringer's solution; In the control group, Ringer's solution was administered. In the first series of experiments, 1 h after injection of CCK fish (carp, roach and perch) was decapitated and blood was taken from the tail vessels. In the second series of experiments in carp, the effect of CCT on the dynamics of glycemia was investigated. The affects of intraperitoneal administration of CCK33 on the level of glycemia in fish of different species was established; after 1 hour after administration of CCK, the concentration of the blood glucose in perch increased by 19% ($P<0.05$), in roach it decreased by 17% ($P<0.05$), compared to the control. In carp, in both series of experiments, there was no significant change in the index after 1 h after the administration of the hormone. The dynamics of the level of glycemia in carp under the influence of CCK is an oscillatory character. There was a significant increase in the index during the first 3 hours of the experiment in comparison with intact fish, followed 24 hours later by a decrease to a minimum level after 72 hours, which with some fluctuations persists for 7 days. When compared with the control, a significant effect ($P<0.05$) is noted in 0.5, 48, 120 and 168 h, while the stimulating effect of CCK predominates. It is suggested that an increase in the level of glycemia under the influence of CCK may enhance the inhibitory effect of the hormone on the food behavior of fish. The mechanisms of influence of CCK on the level of glycemia and the feeding behavior of fish are discussed.

Key words: carp, roach, perch, cholecystokinin, level of glycemia, feeding behaviour

Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2018, 3: 96-105

Поступило в редакцию: 17.07.2018

Получено после доработки: 16.08.2018

Кузьмина Виктория Вадимовна, д.б.н., г.н.с., тел. 8(485)472-45-26, e-mail: vkuzmina@ibiw.yaroslavl.ru