

УДК 577.175.2/3:597/599:612.328

**РОЛЬ СЕРТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ
И ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ МОТОРИКИ ЖЕЛУДКА У ПОЗВОНОЧНЫХ
ЖИВОТНЫХ (КАРП *Cyprinus carpio* L. И КРЫСЫ ЛИНИИ ВИСТАР)**

¹Лычкова А.Э., ²Кузьмина В.В., ²Гарина Д.В., ¹Пузиков А.М.

¹Московский клинический научный центр, Москва; ²Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН, Борок, Российская Федерация

Цель работы – изучение влияния периферически введённого серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) или блокаторов периферических рецепторов 5-НТ на пищевое поведение и постпрандиальную моторику желудка у позвоночных (у рыб и млекопитающих).

Исследования пищевого поведения рыб проведены на годовиках карпа *Cyprinus carpio* L. массой 13 г. Каждую особь помещали в камеру из оргстекла с перфорациями (стартовый отсек), установленную у задней стенки аквариума, с передней стороны камера закрывалась заслонкой. У противоположной стенки аквариума помещали корм. Когда открывали заслонку, рыба могла выходить из камеры для поиска и поедания корма (30 замороженных личинок хирономид средней массой 7.5 мг). Регистрировали время пребывания рыб в стартовом отсеке после подъёма заслонки; время, необходимое для достижения корма (латентное время питания, величина которого обратно пропорциональна скорости пищевой реакции) и количество личинок хирономид, съеденных за 3 мин наблюдения. Перед началом опытов рыбам экспериментальной группы вводили в/б или в/м 0.1 мл раствора 5-НТ в дозе 10 мкг/г массы тела. При периферическом введении 5-НТ увеличивается время нахождения рыб в стартовом отсеке, замедляется скорость пищевой реакции и уменьшается количество потреблённого корма, что подтверждает участие 5-НТ в периферической и, возможно, в центральной регуляции потребления корма.

В опытах, проведенных на крысах, для регистрации электромиограммы имплантировали платиновые электроды в мышечный слой антрального отдела желудка со стороны серозной оболочки. Активацию моторики желудка изучали при стандартном тестовом кормлении белково-углеводной смесью. Фармакологический анализ механизмов регуляции пищевой моторики осуществляли с применением блокады N-холинорецепторов вегетативных ганглиев бензогексонием (0.7-2.0 мг/кг), 5-НТ_{3,4}-серотонинорецепторов вегетативных ганглиев – дропериолом (0.5-1.0 мг/кг), периферических 5-НТ₂-рецепторов – спипероном (0.5-1.0 мг/кг) и 5-НТ_{1,2}-рецепторов – суматриптаном (имиграном) (0.5–1.0 мг/кг) при в/в введении. Показано, что у крыс в реализации эффекта стимуляции пищевой моторики участвуют нейроны вегетативных ганглиев, несущие на поверхности мембран N-холино- и 5-НТ_{3,4}-рецепторы. Серотонинергические нейроны передают возбуждение на 5-НТ_{1,2}-рецепторы эффекторных клеток гладких мышц. Полученные данные существенно дополняют представления о роли серотонина в регуляции экзотрофии у позвоночных.

Ключевые слова: карп, крысы, регуляция потребления корма, вегетативная нервная система, серотонин, сократительная активность желудка

Проблемы биологии продуктивных животных, 2017, 2: 29-37

Введение

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) является нейромедиатором и гормоном, выполняющим и центральные, и периферические функции, влияющим на аппетит, гемодинамику, регулирующим моторику, секрецию и сенсорную функции желудочно-кишечного тракта. Регуляция экзотрофии – сложный процесс, находящийся под нейрогуморальным контролем. Наиболее подробно исследована центральная нервная регуляция пищевого поведения и пищеварения у позвоночных. Продемонстрировано участие различных гормонов и нейропептидов в центральной регуляции пищевого поведения рыб (Peter, 1979; De Pedro, Bjornsson, 2001; Volkoff et al., 2005; Кузьмина, 2005, 2015а; Kuz'mina, 2015; Penney, Volkoff, 2014). Известно об аноректическом влиянии 5-НТ на потребление рыбами корма как при его центральном (De Pedro et al., 1998), так и периферическом (Кузьмина, Гарина, 2013; Кузьмина, 2015б) введении.

Также есть сведения о влиянии 5-НТ на активность пищеварительных ферментов (Кузьмина, 2015б; Kuz'mina, 2015). Установлено влияние 5-НТ на моторику пищеварительного тракта у морских рыб. Так, введенный внутривенно или внутримышечно 5-НТ в дозе 20-50 мкг/кг вызывает усиление моторики желудка и кишечника у трески *Gadus morhua* и ската *Raja radiata* (Шпарковский, 1986). Также есть сведения об участии 5-НТ в регуляции моторики пищеварительного тракта у млекопитающих (Лычкова, Пузиков, 2015). При этом имеющиеся представления о механизмах его действия на моторику различно. В одних работах указывается, что прямое влияние 5-НТ на пищеварительный тракт специфично и не связано с действием ацетилхолина или гистамина; т.е. 5-НТ является медиатором нехолинергического возбуждения двигательной висцеральной иннервации (Шуба, 1981). В других работах его возбуждающее действие связывают с активацией холинергических механизмов (Шпарковский, 1986; Овсянников, 2003). В связи со сложностью изучения у рыб роли 5-НТ в регуляции одного из центральных звеньев экзотрофии – моторики, представлялось целесообразным в рамках одной работы сопоставить данные, касающиеся пищевого поведения у рыб и млекопитающих.

Также важно отметить, что синтез 5-НТ инициируется с помощью триптофангидроксилазы (ТРН). Обнаружены две изоформы этого фермента: ТРН1, которая экспрессируется, главным образом, в энтерохромаффинных ЕС-клетках желудочно-кишечного тракта, и ТРН2, которая экспрессируется исключительно в нейрональных клетках ЦНС. При этом ЕС-клетки желудочно-кишечного тракта содержат 90-95% 5-НТ, синтезирующегося в организме, центральная нервная система – лишь 1% (Square, 2003). Этот факт позволил предположить существование у позвоночных двух независимо регулируемых и выполняющих различные функции серотонинергических систем – центральной и периферической (Walther, Bader, 2003). Поэтому представлялось целесообразным провести проверку этой гипотезы на примере пищевого поведения и моторики желудка у двух представителей позвоночных (у рыб и крыс).

Цель работы – изучение влияния серотонина или его периферических блокаторов периферически введенного 5-НТ на пищевое поведение и постпрандиальную моторику желудка у позвоночных (на примере рыб и млекопитающих).

Материал и методы

Эксперименты по исследованию влияния 5-НТ на пищевое поведение рыб. Исследования проведены на годовиках карпа *Cyprinus carpio* L. массой 13±0.5 г. Молодь рыб получена естественным нерестом с последующим выращиванием в течение летнего периода в экспериментальных прудах. После поимки и транспортировки до начала экспериментов карпов содержали в аквариуме объемом 200 л с принудительной аэрацией. Температура воды 18-20°C, освещение естественное. Рыб кормили 1 раз в сутки искусственным желированным

кормом. Крысы получены из НПП «Питомник лабораторных животных» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Перед началом эксперимента формировали четыре группы рыб – две опытные и две контрольные, по пять особей в каждой. За 2 сут. до начала опыта рыб прекращали кормить. Каждую группу размещали в отдельном непроточном 40 л аквариуме (площадь дна 30×60 см) с принудительной аэрацией. Далее в течение двух недель рыб всех групп приучали искать и потреблять корм. Для этого каждую особь по очереди помещали в камеру из прозрачного оргстекла с перфорациями (стартовый отсек), размером 10×5×6 см, установленную у задней стенки аквариума. Камера с передней стороны закрывалась выдвижной заслонкой. У противоположной стенки аквариума помещали корм (30 замороженных личинок хирономид средней массой 7.5 мг). Когда открывали заслонку, рыба могла выходить из камеры для поиска и потребления корма.

Регистрировали три параметра – время нахождения рыб в стартовом отсеке после подъема передней стенки камеры (t_1); время, необходимое для достижения рыбами корма – латентное время питания, величина которого обратно пропорциональна скорости пищевой реакции (t_2) и количество личинок хирономид, съеденных за 3 мин наблюдения (R). Перед началом опытов рыбам экспериментальной группы при помощи инсулинового шприца внутривентриально (в/б) или внутримышечно (в/м) вводили 0.1 мл раствора 5-НТ в дозе 10 мкг/г массы тела. Рыбам контрольной группы вводили равный объем раствора Рингера для пойкилотермных животных. Через определенные промежутки времени у всех рыб индивидуально регистрировали значения t_1 , t_2 и R .

Эксперименты по исследованию влияния 5-НТ на постпрандиальную моторику желудка у крыс. Проведено 24 хронических эксперимента на 6 крысах линии Вистар массой 200-210 г. Предварительно за 1 неделю до основной части опыта в условиях хирургической стадии эфирного наркоза вживляли платиновые электроды для регистрации электромоторной активности. Электроды имплантировали в мышечный слой антрального отдела желудка со стороны серозной оболочки. Выведенные на основание хвоста крысы соединительные проводники фиксировали с помощью металлического фиксатора без травмы тканей хвоста. На 7-е сут. состояние экспериментальных животных было удовлетворительным. Животные находились на стандартном рационе питания при свободном доступе к пище и воде. Регистрацию производили в течение 15-20 мин в условиях предусиления и с использованием аппаратно-программного комплекса Сонан-М с полосой пропускания от 0.01 Гц до 10 кГц и уровнем шумов менее 1-5 мкВ (Лычкова, 2003). На кривой электромиограммы измеряли амплитудно-частотные характеристики медленно-волновой и спайковой активности.

Опыты проводили по следующей схеме. Регистрировали электромоторную активность желудка голодного животного. Затем через 15-20 мин с целью активации моторики ЖКТ проводили стандартное тестовое кормление крыс белково-углеводной смесью. Регистрировали усиление пищевой моторики и проводили фармакологический анализ механизмов её регуляции с использованием внутривенного введения блокаторов – бензогексония (0.7–2.0 мг/кг, N-холинорецепторы вегетативных ганглиев), дроперидола (0.5–1.0 мг/кг, 5-НТ_{3,4}-серотонинорецепторы вегетативных ганглиев), спиперона (0.5–1.0 мг/кг, периферические 5-НТ₂-рецепторы) и суматриптана (имиграна) (0.5–1.0 мг/кг, 5-НТ_{1,2}-рецепторы). Оценку их влияния на пищевую моторику проводили через 10-20 мин после инъекции фармакологических препаратов.

Результаты и обсуждение

Влияние 5-НТ на пищевое поведение у рыб ($M \pm m$, $n=5$, оценки P по t -критерию). У рыб контрольных групп время пребывания в стартовом отсеке (t_1) в течение опыта постепенно снижалось от 1.9 ± 0.2 до 1.2 ± 0.2 и от 2.2 ± 0.2 до 1.5 ± 0.1 с при в/б и в/м введении раствора Рингера соответственно. У особей опытных групп после введения 5-НТ наблюдалось

увеличение величины t_1 , более значительное при в/м введении. При этом в обоих случаях отмечен колебательный характер динамики показателя.

Время достижения кормового пятна (t_2) у рыб контрольных групп, как правило, варьировало в пределах 3.2 ± 0.2 – 3.5 ± 0.3 сек, а также 5.8 ± 0.3 – 6.3 ± 0.2 с при в/б и в/м введении раствора Рингера соответственно. У рыб опытных групп наблюдался резкий подъем показателя через 1 ч после введения 5-НТ; в последующие сроки отмечено колебательное изменение значений t_2 . Важно отметить, что при в/б введении препарата существенное увеличение показателя выявлено во все сроки наблюдения. Потребление корма (R) у рыб контрольных групп варьировало в меньшей степени (от 26.4 ± 0.6 до 27.5 ± 0.8 и от 24.2 ± 0.9 до 27.8 ± 0.6 личинок хирономид при в/б и в/м введении раствора Рингера соответственно). У рыб опытных групп наблюдалось существенное ($P < 0.05$) снижение величины показателя в течение первых 5 ч после введения 5-НТ, а также повторно (через 53 ч) при в/м введении.

Влияние серотонина на пищевое поведение карпа, % от контроля

Показатели	Время после инъекции 5-НТ, ч							
	1	5	24	29	48	53	72	77
t_1	<u>+37</u>	<u>+38</u>	<u>+16</u>	<u>+40</u>	<u>-22</u>	<u>+47</u>	<u>+38</u>	<u>+8</u>
	+200	+132	+95	+128	+95	+117	+106	+113
t_2	<u>+267</u>	<u>+43</u>	<u>+66</u>	<u>+97</u>	<u>+91</u>	<u>+65</u>	<u>+45</u>	<u>+44</u>
	+499	+81	+29	+46	+29	+13	+58	+7
R	<u>-32</u>	<u>-14</u>	<u>-9</u>	<u>-7</u>	<u>-4</u>	<u>-7</u>	<u>+2</u>	<u>+4</u>
	-47	-25	-11	-12	+2	-15	-9	-12

Примечание: вверху (над линией) – в/б, внизу (под линией) – в/м введение 5-НТ; жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения ($P < 0.05$ по t -критерию). t_1 – время нахождения рыб в стартовом отсеке, с; t_2 – время достижения кормового пятна, с; R – количество потреблённого корма (количество личинок хирономид, съеденных за 3 мин наблюдения)

Таким образом, на примере карпа подтверждено, что периферически введённый 5-НТ пролонгированно влияет на различные аспекты пищевого поведения рыб – увеличивает время нахождения рыб в стартовом отсеке, замедляет скорость пищевой реакции, а также уменьшает количество потреблённого корма.

Влияние серотонина на постпрандиальную моторику желудка у крыс ($M \pm m$, $n=6$, оценки R по t -критерию).

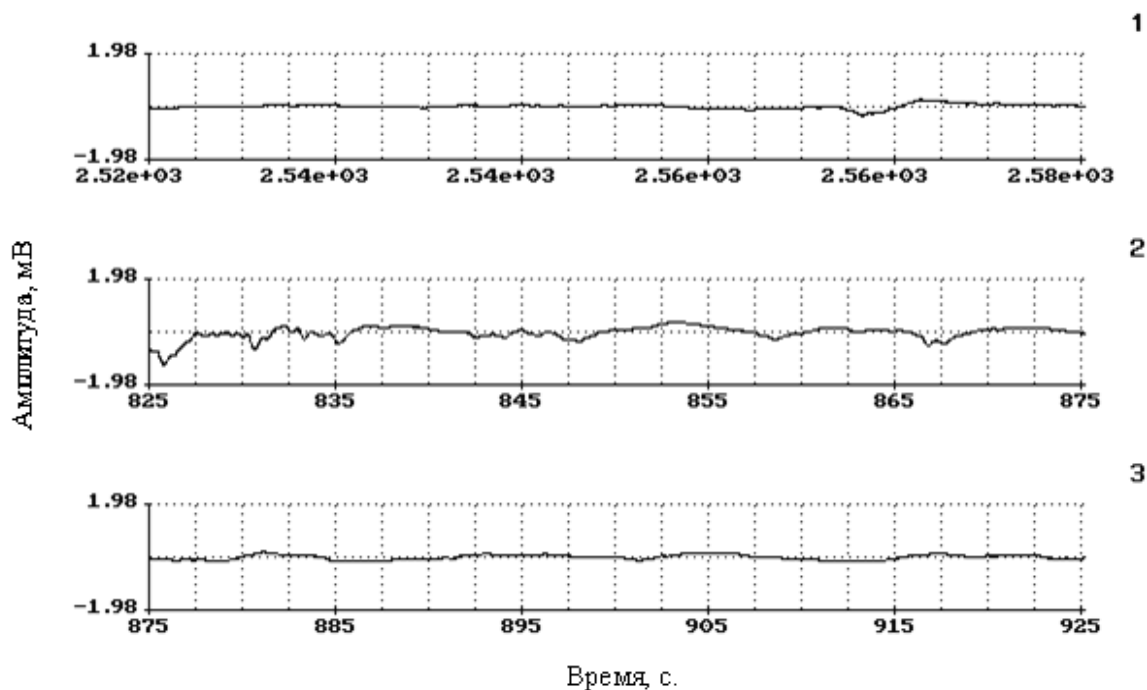
В контрольных опытах было показано, что период активации моторики желудка после однократного тестового кормления составляет 1.5 часа. Продолжительность проведения фармакологического анализа (тестовое кормление плюс введение одного препарата) составляла 30–40 мин. Кормление животного приводило к стимуляции электромоторной активности (ЭМА) желудка – частота медленного компонента возрастала с 4.2 ± 1.1 мин⁻¹ (голодный фон) до 6.3 ± 1.0 мин⁻¹ (49%, $P < 0.05$) и амплитуда возрастала – с 0.5 ± 0.1 мВ до 1.0 ± 0.15 мВ (50%, $P < 0.05$).

Введение бензогексония вызывало незначительное снижение пищевой моторики желудка – частота медленного компонента уменьшалась с 6.2 ± 0.9 мин⁻¹ до 4.9 ± 0.1 мин⁻¹ (21%, $P < 0.05$), амплитуда уменьшалась с 1.0 ± 0.15 мВ до 0.6 ± 0.13 мВ (41%, $P < 0.05$). Спустя 1.5 часа после введения бензогексония ЭМА желудка восстанавливалась до уровня голодного фона. Последующее тестовое кормление приводило вновь к стимуляции ЭМА медленного компонента желудка до 6.0 ± 1.2 мин⁻¹ (43%, $P < 0.05$), амплитуды – до 0.95 ± 0.15 мВ (90%, $P < 0.05$).

Введение дроперидола (блокатора 5-НТ_{3,4}-рецепторов) полностью блокировало исследуемый феномен – регистрируемые показатели снижались до уровня фона (частота медленного компонента ЭМА – 3.8 ± 0.9 мин⁻¹, голодный фон – 4.2 ± 1.1 мин⁻¹; амплитуда – 0.5 ± 0.1 мВ, голодный фон – 0.5 ± 0.11 мВ).

Таким образом, введение бензогексония (блокатора N-холинорецепторов вегетативных ганглиев) лишь незначительно уменьшало пищевую моторику, а применение дроперидола (блокатора 5-НТ_{3,4}-рецепторов) устраняло ее полностью при сохранении фоновой ЭМА (Лычкова, Пузиков., 2015). Следовательно, преганглионарные холинергические и серотонинергические волокна конвергируют на интрамуральные серотонинергические нейроны.

Исследование участия 5-НТ_{1,2}-рецепторов в активации моторики желудка крыс проводили в 12 экспериментах. Введение суматриптана (блокатора 5-НТ_{1,2}-рецепторов) полностью устраняло эффект стимуляции пищевой моторики желудка. Частота ЭМА при активации пищевой моторики составляла 6.6 ± 1.4 мин⁻¹, амплитуда – 0.6 ± 0.07 мВ (n=12). После введения суматриптана частота ЭМА уменьшалась до 4.3 ± 1.0 мин⁻¹ (35%, P<0.05), амплитуда – до 0.3 ± 0.05 мВ (50%, P<0.05), что свидетельствует об участии 5-НТ_{1,2}-рецепторов в осуществлении активации пищевой моторики (см. рис.).



Электромиограмма моторики желудка крысы в условиях опыта; 1 – моторика желудка при голодании; 2 – моторика желудка при введении серотонина; 3 – моторика желудка при введении имиграна на фоне действия серотонина.

Введение спиперона уменьшало частоту активированной пищей медленной компоненты ЭМА желудка: с 6.0 ± 1.3 мин⁻¹ до 4.1 ± 1.2 в мин (30%, P<0.05), амплитуды – с 0.9 ± 0.07 до 0.4 ± 0.1 мВ (56%, P<0.05). Полученные данные свидетельствуют о том, что 5-НТ₂-рецепторы гладких мышц желудка играют несколько меньшую роль в активации его моторики, а ведущее значение имеет активация 5-НТ₁-рецепторов.

В настоящей работе при исследовании пищевого поведения рыб получены данные, свидетельствующие о снижении количества потреблённого корма под влиянием периферически введённого 5-НТ, а также о его влиянии на двигательные реакции. Впервые

продемонстрированы различия в степени воздействия 5-НТ на двигательные реакции – величина t_1 более существенно изменяется при в/м введении, значения t_2 – при в/б введении препарата. Поскольку 5-НТ может преодолевать стенку пищеварительного тракта (Rubio, 2006), а гематоэнцефалический барьер у рыб частично проницаем для 5-НТ (Khan, Deschaux, 1997), то полученные результаты подтверждают его участие в периферической и, возможно, в центральной регуляции потребления корма.

Важно отметить, что в состав кишечного эпителия входят энтерохромаффинные клетки, вырабатывающие серотонин (Holmgren, Nilsson, 1983). Однако в работе, выполненной на форели *Oncorhynchus mykiss* (Саамаño-Tubío et al., 2007), показано, что высокая концентрация 5-НТ в кишечнике рыб обусловлена серотонинергическими нервными волокнами, плотность которых в кишечной стенке значительна. При этом только около 2% 5-НТ связано с энтерохромаффинными клетками слизистой. Кроме того, этими авторами показано, что 5-НТ, выделенный из серотонинергических нервных волокон кишечника в ответ на введение D-фенфлурамина, метаболизируется локально, и только малая часть достигает крови, доставляющей его в другие периферические ткани, в том числе в печень, где он может метаболизироваться. Эти данные хорошо согласуются со сведениями о том, что у млекопитающих 5-НТ участвует в функционировании периферической части рефлекторной дуги (Ноздрачёв, 1981). Помимо прямых механизмов, в серотонинергической регуляции пищевого поведения могут участвовать непрямые механизмы, в частности, воздействие 5-НТ на моторику желудочно-кишечного тракта, а также его взаимодействие с такими гормонами, как инсулин и катехоламины. Ранее было показано, что гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось участвует в регуляции питания костистых рыб (Bernier, Peter, 2001).

Помимо этого, 5-НТ стимулирует у рыб секрецию ферментов поджелудочной железы (Кузьмина, 2015а; Kuz'mina, 2015) и, по-видимому, индуцирует эффекты гормонов, в частности адреналина. Участие адреналина в пищевых реакциях подтверждается наблюдающейся при его введении дефекацией, предположительно обусловленной усилением моторики желудочно-кишечного тракта рыб (Кузьмина, Гарина, 2013). Также не исключено влияние 5-НТ на эффекты глюкагона, холецистокинина и мелатонина. На регуляторное влияние гормонов указывает тот факт, что при введении 5-НТ наблюдается колебательное изменение не только двигательной активности, но также активности пищеварительных гидролаз и уровня гликемии (Кузьмина, 2015а; Kuz'mina, 2015).

В данной работе показано, что у крыс в реализации эффекта стимуляции пищевой моторики участвуют нейроны вегетативных ганглиев, несущие на поверхности мембран N-холино- и 5-НТ_{3,4}-рецепторы. Серотонинергические нейроны передают возбуждение на 5-НТ_{1,2}-рецепторы эффекторных клеток гладких мышц. Полученные результаты существенно дополняют представления о роли серотонина в регуляции экзотрофии у позвоночных.

Заключение

В опытах, проведенных на карпе, показано, что периферически введённый серотонин увеличивает время нахождения рыб в стартовом отсеке, замедляет скорость пищевой реакции и уменьшает количество потреблённого корма. Впервые продемонстрированы различия в степени воздействия серотонина на двигательные реакции при в/м и в/б введении. Полученные результаты подтверждают его участие в периферической и, возможно, в центральной регуляции потребления корма.

Результаты опытов, проведенных на крысах, показали, что в стимуляции пищевой моторики антрального отдела желудка участвуют нейроны вегетативных ганглиев, несущие на поверхности мембран N-холино- и 5-НТ_{3,4}-рецепторы. Серотонинергические нейроны передают возбуждение на 5-НТ_{1,2}-рецепторы эффекторных клеток. Следовательно, серотонинергические нервные элементы оказывают синергичное блуждающему нерву стимуляторное влияние на пищевую моторику антрального отдела желудка. При этом

ведущую роль играют серотонинергические нервные волокна, а ведущее значение среди эффекторных серотонинорецепторов играют 5-HT₁-рецепторы.

Полученные данные подтверждают представление о том, что в организме позвоночных, помимо симпатического (адренергического) и парасимпатического (холинергического) отделов, мощное стимуляторное влияние на моторику желудка оказывает серотонинергический отдел вегетативной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина В.В. Физиолого-биохимические основы экзотрофии рыб. – М.: Наука, 2005. – 300 с.
2. Кузьмина В.В. Процессы экзотрофии у рыб. Организация. Регуляция. Адаптации. – М.: Полиграф-Плюс, 2015а. – 260 с.
3. Кузьмина В.В. Влияние состава диеты и периферически введённого серотонина на пищевое поведение карпа *Cyprinus carpio* // Проблемы биологии продуктивных животных – 2015б. – № 3. – С. 48-58.
4. Кузьмина В.В., Гарина Д.В. Влияние периферически введённого серотонина на пищевую и двигательную активность карпа *Cyprinus carpio* L. // Биология внутренних вод – 2013. – № 1. – С. 73-81.
5. Лычкова А.Э. Серотонинергическая нервная система: градиенты нервных влияний в норме патологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 6. – С. 114-120.
6. Лычкова А.Э., Пузиков А.М. Электрическая активность пищеварительного тракта и ее энтеральная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 8. – С. 25-29.
7. Ноздрачёв А.Д. Нейрофизиология ганглиев интрамурального плексуса желудочно-кишечного тракта // В кн.: Бакладжан О.Г., Бакунц Ф.А., Веллер М.Н. и др. (Ред.). Физиология автономной нервной системы. – Л.: Наука, 1981. – С. 152-186.
8. Овсянников В.И. Нейромедиаторы и гормоны в желудочно-кишечном тракте (интегративные аспекты). – СПб: Наука, 2003. – 136 с.
9. Шпарковский И.А. Физиология пищеварения рыб: двигательная функция. – Л.: Наука, 1986. – 176 с.
10. Шуба М. Ф. Механизмы действия медиаторов на гладкомышечные клетки // В кн.: Бакладжан О.Г., Бакунц Ф.А., Веллер М.Н. и др. (Ред.). Физиология автономной нервной системы. – Л.: Наука, 1981. – С. 105-128.
11. Bernier N.J., Peter R.E. The hypothalamic – pituitary – interregional axis and the control of food intake in teleost fish // Compar. Biochem. Physiol. – 2001. – Vol. 129. – No. 2-3. – P. 639-644.
12. Saamaño-Tubío R.I., Pérez J., Ferreiro S., Aldegunde M. Peripheral serotonin dynamics in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // Compar. Biochem. Physiol. – 2007. – Vol. 145. – No. 2. – P. 245-255.
13. De Pedro N., Bjornsson B.T. Regulation of food intake by neuropeptides and hormones // In: D. Houlihan, T. Boujard, M. Jobling (Eds). Food intake in fish, Ch. 12. – Blackwell Sci. Publ., 2001. – P. 269-296.
14. De Pedro N., Pinillos M.L., Valenciano A.I., Alonso-Bedate M., Delgado M.J. Inhibitory effect of serotonin on feeding behavior in goldfish: Involvement of CRF // Peptides. – 1998. – Vol. 19. – No. 3. – P. 505-511.
15. Holmgren S., Nilsson S. Bombesin-, gastrin/CCK- 5-hydroxytryptamine-, neurotensin-, somatostatin-, and VIP-like immunoreactivity and catecholamine fluorescence in the gut of elasmobranch, *Squalus acanthias* // Cell Tissue Res. – 1983. – Vol. 234. – P. 595-618.
16. Khan N.A., Deschaux P. Role of serotonin in fish modulation // J. Exp. Biol. – 1997. – Vol. 200. – No. 13. – P. 1833-1838.
17. Kuz'mina V.V. Effect of serotonin on exotrophy processes in fish // In: New Developments in Serotonin Research. (Ed. D.Li Ming), Ch. 5. – Hauppauge, USA: Nova Science Publ. Inc., 2015. – P. 89-122.
18. 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.
19. Peter R.E. The brain and feeding behavior // Fish Physiology – 1979. – Vol. 8. – P. 121-159.
20. Rubio V.C., Sanchez-Vazquez F.J., Madrid J.A. Oral serotonin administration affects the quantity and the quality of macronutrients selection in European sea bass *Dicentrarchus labrax* L. // Physiol. Behavior – 2006. – Vol. 87. – P. 7-15.
21. Square L.R. Fundamental neuroscience. – San Diego. Calif.: Academic Publ., 2003. – Vol. 19. – 426 p.
22. Volkoff H., Canos L.F., Unniappa S., Cerda-Revert J.M., Bernier N.J., Kell S.P., Peter R.E. Neuropeptides and the control of food intake in fish // Gen. Comp. Endocrinol. – 2005. – Vol. 142 – P. 3-19.

23. Walther D.J., Bader M.A. unique central tryptophan hydroxylase isoform // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 66. – No. 9 – P. 1673-1680.

REFERENCES

1. Bernier N.J., Peter R.E. The hypothalamic – pituitary – interregal axis and the control of food intake in teleost fish. *Compar. Biochem. Physiol.* 2001, 129(2-3): 639-644.
2. Caamaño-Tubío R.I., Pérez J., Ferreiro S., Aldegunde M. Peripheral serotonin dynamics in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Compar. Biochem. Physiol.* 2007, 145(2): 245-255.
3. De Pedro N., Bjornsson B.T. Regulation of food intake by neuropeptides and hormones. In: Houlihan D., Boujard T., Jobling M. (Eds). *Food intake in fish. Ch. 12*. Blackwell Sci. Publ., 2001, P. 269-296.
4. De Pedro N., Pinillos M.L., Valenciano A.I., Alonso-Bedate M., Delgado M.J. Inhibitory effect of serotonin on feeding behavior in goldfish: Involvement of CRF. *Peptides*. 1998, 19(3): 505-511.
5. Holmgren S., Nilsson S. Bombesin-, gastrin/CCK- 5-hydroxytryptamine-, neurotensin-, somatostatin-, and VIP-like immunoreactivity and catecholamine fluorescence in the gut of elasmobranch, *Squalus acanthias*. *Cell Tissue Res.* 1983, 234: 595-618.
6. Khan N.A., Deschaux P. Role of serotonin in fish immunomodulation. *J. Exp. Biol.* 1997, 200(13): 1833-1838.
7. Kuz'mina V.V. *Fiziologo-biokhimicheskie osnovy ekzotrofii ryb* (Physiological and biochemical basis of exotrophy in fish). Moscow: Nauka Publ., 2005, 300 p. (in Russian).
8. Kuz'mina V.V. *Protsessy exotrofii y ryb. Organizatsiya. Regulyatsiya. Adaptatsii* (Processes of exotrophy in fish. Organization. Regulation. Adaptations). Moscow: Poligraf-Plus Publ., 2015, 260 p. (in Russian).
9. Kuz'mina V.V. [Effect of diet composition and peripherally administered serotonin on feeding behavior of carp *Cyprinus carpio*]. *Problemy biologii produktivnykh zhitovnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2015, 3: 48-58 (in Russian).
10. Kuz'mina V.V. Effect of serotonin on exotrophy processes in fish. In: *New Developments in Serotonin Research*. (Ed. D.Li Ming). Hauppauge, USA: Nova Science Publ. Inc., 2015, Ch. 5, p. 89-122.
11. Kuz'mina V.V., Garina D.V. [Effect of peripherally administered serotonin in the food and motor activity of the carp *Cyprinus carpio* L.]. *Biologiya vnutrennikh vod – Biology of Inland Waters*. 2013, 1: 73-81. (in Russian).
12. Lychkova A.E. [Serotonergic nervous system: the gradients of neural influences in norm and pathology]. *Experimental'naya klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental Clinical Gastroenterology*. 2003, 6: 114-120 (in Russian).
13. Lychkova A.E., Puzikov A.M. [Electrical activity of the digestive tract and its enteral correction]. *Experimental'naya klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental Clinical Gastroenterology*. 2015, 8: 25-29.
14. Nozdrachev A. D. [Neurophysiology of ganglia of intramural plexus in gastrointestinal tract]. In: *Fiziologiya avtonomnoi nervnoi sistemy. Rukovodstvo po fiziologii* (Physiology of autonomous nervous system. Handbook on Physiology). Leningrad, Nauka Publ., 1981, p. 152-186 (in Russian).
15. Ovsyannikov V.I. *Neiromediatory i gormony v zheludochno-kishechnom trakte (integrativnye aspekty)*. (Neuromediators and hormones in gastrointestinal tract. Integrative aspects). St-Petersburg: Nauka Publ., 2003, 136 p.
16. 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.
17. Peter R.E. The brain and feeding behavior. In: *Fish Physiology* (Hoar W.S., Randall D.J., Brett J.R., Eds). New York- San Francisco- London: Acad. Press. 1979, Vol. 8, P. 121-159
18. Rubio V.C., Sanchez-Vazquez F.J., Madrid J.A. Oral serotonin administration affects the quantity and the quality of macronutrients selection in European sea bass *Dicentrarchus labrax* L. *Physiol. Behavior*. 2006, 87: 7-15. Schparkovsky I.A. *Fiziologiya pishchevareniya ryb: dvigatel'naya funktsiya*. (Physiology of fish digestion: locomotor function). Leningrad: Nauka Publ., 1986. 176 c. (in Russian).
19. Schuba M. F. [Mechanisms of the action of mediators on the smooth muscle cells]. In: Bacladjan O.G., Bakuntz F.A., Veller M.N., Buligin I.A., Kibiakov A.V. et al. (Eds). *Fiziologiya avtonomnoi nervnoi sistemy. Rukovodstvo po fiziologii* (Physiology of autonomous nervous system. Handbook on Physiology). Leningrad: Nauka Publ., 1981, p.105-128.
21. Square L. R. *Fundamental neuroscience*. San Diego: Calif. Academic Publ., 2003, 426 p.

22. Volkoff H., Canos L.F., Unniappa S., Cerda-Revert J.M., Bernie N.J., Kell S.P., Peter R.E. Neuropeptides and the control of food intake in fish. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2005, 142: 3-19.
23. Walther D.J., Bader M.A. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem. Pharmacol.* 2003, 66(9): 1673-1680.

Role of serotonin in the regulation of feeding behavior and postprandial gastric motility in vertebrates (carp *Cyprinus carpio* and Wistar line rats)

¹Lychkova A.E., ²Kuzmina V.V., ²Garina D.V., ¹Puzikov A.M.

¹Moscow center DMD Clinical Research, Moscow; ²Papanin Institute for Biology of Inland Waters RAS, Borok, Russian Federation

ABSTRACT. The aim of the study was to study the effect of peripherally introduced serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) or blockers of peripheral 5-HT receptors on food behavior and postprandial gastric motility in vertebrates (in fish and mammals). Feeding behavior of fish was studied on yearlings *Cyprinus carpio* L. weighing 13 g. Each individual was placed in a chamber made of plexiglass with perforations (starter bay), installed at the back wall of the chamber, with the front of the camera being closed by shutter. At the opposite wall of the aquarium placed food. When the shutter had been opened, the fish can leave the camera to search for and eating food (30 frozen chironomid larvae with average weight of 7.5 mg). The recorded parameters were the time of staying fish in starting compartment after lifting shutter; time required to achieve a food (latent time of feeding, the magnitude of which is inversely proportional to the food reaction rate) and the number of larvae Chironomidae eaten over 3 min of observation. Before the experiments, the experimental fish group was injected (i.p. or i.m.) 0.1 ml of 5-HT at 10 µg/g body weight. After peripheral administration of 5-HT, the time of fish staying in the starter compartment increases, the rate of food reaction slows down and the amount of food consumed decreases, which confirms the involvement of 5-HT in peripheral and, possibly, in central regulation of food intake.

To register stomach electromyograms in rats, they have been implanted by platinum electrodes into the muscle layer of the antrum stomach on the side of serous membrane. Activation of stomach motility was studied in standard test feeding by protein-carbohydrate mixture. Pharmacological analysis of the mechanisms of food behavior regulation was performed using blockade of N-cholinergic receptors of autonomic ganglia by benzogeksony (0.7-2.0 mg/kg), 5-HT_{3,4} serotonin receptors of autonomic ganglia by droperidol (0.5-1.0 mg / kg), the peripheral 5-HT₂ receptors by spiperone (0.5-1.0 mg/kg) and 5-NT_{1,2} receptors by sumatriptan (imigranom) (0.5-1.0 mg/kg) administered intravenously. The stimulatory effect of 5-HT on stomach postprandial motility in rats was mediated by N-choline- and 5-HT_{3,4}-receptors expressed on the membrane surface of neurons of autonomic ganglia. Serotonergic neurons transmit the excitement to 5-HT_{1,2}-receptors of effector cells in smooth muscles. The results obtained deepen the knowledge about the role of serotonin in the regulation of exotrophy in vertebrates.

Keywords: carp, rats, regulation of feed intake, autonomic nervous system, serotonin, gastric motility

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2017, 2: 29-37

Поступило в редакцию: 14.02.2017 Получено после доработки: 14.04.2017

Лычкова Алла Эдуардовна, д.м.н., зав. отд., т. 8(962)865-49-23; lychkova@mail.ru;
Кузьмина Виктория Вадимовна, д.б.н., г.н.с., т. (48547)24-526, факс (48547)24-042;
 vkuzmina@ibiw.yaroslavl.ru;
Гарина Дарина Владимировна, к.б.н., с.н.с., т. (48547)24-119; (48547)24-042;
 garinadv@mail.ru
Пузиков Александр Михайлович, н.с., т. 8(925)7669-01; puzikov37@mail.ru.