

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ РЫБ

© 2019 г. В. В. Кузьмина

Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН,
Борок, Некоузский р-н, Ярославская обл., д. 109, Россия

E-mail: vkuzmina@ibiw.yaroslavl.ru

Поступила в редакцию 27.11.2017 г.

После доработки 24.07.2018 г.

Принята к публикации 15.08.2018 г.

В обзоре в сжатой форме приведены сведения о роли гуморальных факторов, а также нервной и эндокринной систем в регуляции пищевого поведения рыб. Наибольшее внимание уделено нейропептидам. Приведены сведения о влиянии биогенных и абиогенных факторов на эффекты регуляторных систем. Наиболее подробно описаны данные, касающиеся роли отдельных пептидов и их взаимодействия на разных этапах пищевого поведения рыб. Предпринята попытка объединить знания о пищевом поведении “диких” рыб и механизмах его регуляции.

Ключевые слова: пищевое поведение рыб, нейропептиды

DOI: 10.1134/S0044452919010078

ВВЕДЕНИЕ

Потребление пищи у рыб включает ряд сложных поведенческих актов, контролируемых различными системами. В регуляции пищевого поведения участвуют сигнальные молекулы и рецепторы, осуществляющие анализ информации, поступающей из внешней и внутренней среды. Важную роль в интеграция поступающих сигналов играет гипоталамо-гипофизарная портальная система. В регуляции пищевого поведения рыб, как правило, участвуют сигнальные молекулы, идентичные таковым других животных, однако в ряде случаев их структура и функции отличаются от таковых других позвоночных [1–6].

1. ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

Первые сведения, касающиеся участия гуморальных факторов в регуляции пищевого поведения рыб, получены в середине XX в. На базе представлений И.П. Павлова о важной роли состава “сытой” и “голодной” крови в функционировании пищевого центра [7] были проведены эксперименты по влиянию различных утилизаторов на пищевое поведение карпа *Cyprinus carpio*. Было показано, что через 30 мин после внутрибрюшинного введения глюкозы наблюдается увеличение латентного времени питания рыб на 50%. Заменяемые аминокислоты увеличивают величину этого показателя на 25%, незаменимые аминокислоты — на 40%. Введение цитрата натрия замедляет скорость пищевой реакции на 50% уже через 15 мин [8]. Введе-

ние 2-дезоксиглюкозы (неметаболизируемого аналога глюкозы), напротив, стимулирует прием пищи [3]. Эти опыты доказали справедливость для рыб глюкостатической, аминокислотстатической и метаболической теорий регуляции аппетита [9].

Также было продемонстрировано влияние глюкозы на рацион и структуру пищевого поведения (синхронность питания и движения, время питания и неподвижности) рыб, так и видовые различия в степени воздействия этого моносахарида [10, 11]. Предполагается, что введение глюкозы имитирует состояние насыщения, вызывая изменения в уровне и взаимоотношениях целого ряда метаболических гормонов — тиреоидных, панкреатических и гормонов, входящих в ось гормон роста/инсулиноподобный фактор роста [12]. Также известно о влиянии нейротрансмиттеров и гормонов на метаболизм глюкозы [13]. Вышесказанное свидетельствует о возможности прямого и опосредованного воздействия глюкозы на системы регуляции пищевого поведения рыб. Поскольку исследуемые вещества тесно связаны со всем комплексом ассимиляторных процессов, возможна не цепь, а сеть различных реакций, прямо или опосредованно влияющих на пищевое поведение рыб [5].

2. ЦЕНТРАЛЬНАЯ И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Уже в первых опытах с использованием стимуляции и поражения отдельных участков мозга было показано, что телеэнцефалон, гипоталамус и другие области вовлечены в контроль за питанием рыб

[14]. У хрящевых и костистых рыб была локализована зона гипоталамуса (inferior lobes), связанная с регуляцией питания. Нейроны этой зоны возбуждаются при стимуляции вкусовых и обонятельных рецепторов, а также ядер блуждающего нерва. Их электрическая стимуляция вызывает поисковую пищевую реакцию [15, 16]. В последние годы уточнены представления о структурах головного мозга, ответственных за сигналы, контролирующие пищевое поведение рыб [17, 18].

Важную роль в регуляции питания играют холинергические механизмы. Ацетилхолинэстераза, рассматриваемая как маркер холинэргических нейронов, выявлена у многих видов рыб [19]. Особого внимания заслуживает блуждающий нерв, осуществляющий связь между центральной нервной системой и периферией. У костистых рыб (*Danio rerio*) первые нервные клетки появляются в кишечнике в течение 48 ч после оплодотворения [20], а через 3 дня после оплодотворения (за 2–3 дня до начала экзогенного питания) нервные волокна большей части кишечника начинают экспрессировать различные сигнальные вещества [20, 21]. У большинства видов рыб блуждающий нерв иннервирует часть пищевода, желудок и проксимальную часть кишечника, у ряда видов — только пищевод [20]. Выявлены различия в силе и продолжительности влияния холинолитиков, действующих на М- и Н-холинорецепторы и оказывающих преимущественно центральное (атропин) или периферическое действие (метацин, пентамин) на скорость пищевой реакции рыб [22]. Известно о наличии адренергических и дофаминергических рецепторов и содержании в гипоталамусе норэпинефрина и дофамина [23, 24].

Поскольку гипоталамический пищевой центр тесно связан с передним мозгом, обрабатывающим визуальную, акустическую, механо- и электрорецептивную, а также соматосенсорную информацию, включая контроль за энергетическими запасами, имеющиеся связи обеспечивают мультисенсорный контроль питания. Нейросекреторные клетки гипоталамуса рыб синтезируют пептиды, стимулирующие (либерины, или рилизинг-гормоны) или ингибирующие (статины) синтез гормонов аденогипофиза. Помимо этого, в гипоталамусе вырабатываются эндорфины и энкефалины, способные модифицировать нейрогормональные эффекты [1]. При этом связь пищевого центра с мозжечком, стволом мозга и спинным мозгом опосредует координацию сенсомоторных компонентов питания у хрящевых и костистых рыб [16, 17].

3. ЭНДОКРИННЫЙ КОНТРОЛЬ

3.1. Орексигенные сигналы или сигналы голода (стимуляторы аппетита). Наиболее подробно исследованы нейропептиды. Один из главных нейропептидов, вызывающих аппетит и участвующий в

регуляции энергетического гомеостаза — *Нейропептид Y (NPY)*. NPY содержит 36 аминокислотных остатков. Впервые кДНК NPY у рыб были получены при исследовании золотой рыбки *Carassius auratus* и электрического ската *Torpedo marmorata*, когда было установлено, что последовательность аминокислотных остатков у золотых рыбок отличается от ее последовательности у крыс в пяти положениях, у ската — в трех положениях [25]. Позднее при исследовании личинок чавычи *Oncorhynchus tshawytscha* и кижуча *O. kisutch*, в сигнальных зонах были выявлена экспрессия мРНК NPY-подобных пептидов [26]. NPY клонирован как у костистых (отр. Characiformes, Cypriniformes, Gadiformes, Gonorynchiformes, Pleuronectiformes, Siluriformes), так и у хрящевых (отр. Rajiformes и Chimaeriformes) рыб. Нейроны NPY широко распространены в ЦНС двоякодышащих, хрящевых и костистых рыб. NPY-иммунореактивные волокна идентифицированы в гипофизе рыб, поджелудочной железе и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [2, 4]. У акары *Cichlasoma dimerus* NPY-иммунореактивные клетки локализованы в вентральном ядре posterioris periventricularis, а многочисленные иммунореактивные NPY волокна обнаружены в ядре lateralis tuberis, латеральном ядре и нейрогипофизе [27]. Помимо этого, у рыб идентифицированы два подтипа Y-рецепторов: Y1-подобные и Y2-подобные рецепторы. Y-рецепторы экспрессируются в головном мозге и в периферических тканях, в том числе в кишечнике [2].

Орексин А и В — пептиды, состоящие соответственно из 33 и 28 аминокислотных остатков. У рыб отр. Tetraodontiformes и Cypriniformes в мозге выявлены мРНК, кодирующие препроорексин. Препроорексины рыб и других позвоночных характеризуются высокой степенью гомологии. У даanio *D. rerio*, как мРНК препроорексина, так и белка орексина присутствуют в гипоталамических ядрах [28]. Экспрессия мРНК орексина в мозге продемонстрирована у представителей отр. Rajiformes, Cypriniformes, Characiformes и Pleuronectiformes, в желудочно-кишечном тракте — у представителей отр. Characiformes Perciformes и Salmoniformes [4]. У акары *C. dimerus* (отр. Perciformes) иммунореактивные клетки орексина присутствуют в ряде ядер гипоталамуса, а орексин-иммунореактивные волокна — как в гипоталамусе, так и в гипофизе, что свидетельствует о нейроэндокринном контроле секреции гипофиза [27]. У ряда видов рыб отр. Characiformes, Perciformes и Salmoniformes обнаружена высокая экспрессия мРНК/белка орексина в желудочно-кишечном тракте [4]. Важно, что волокна орексина взаимодействуют с аминергической и холинергической системами [28].

Галанин — пептид, содержащий 29 аминокислотных остатков, экспрессируется в ЦНС и ЖКТ; его рецепторы идентифицированы у ряда видов рыб [4]. У золотой рыбки *C. auratus* определена

нуклеотидная последовательность гена галанина [29]. Галанин-иммунореактивные волокна также найдены в гипофизе и в периферических тканях. У серебряного караса *C. gibelio*, экспрессия мРНК препрогаланина наблюдается в обонятельных луковицах, теленцефалоне, гипоталамусе, среднем и заднем мозге [2].

Грелин – пептид, состоящий из разного числа аминокислотных остатков (от 19 у костистых до 25 у акул). В начале XXI в. грелин был идентифицирован у серебряного караса *C. gibelio*, нильской тилапии *Oreochromis mossambicus* и угря *Anguilla japonica*. У золотой рыбки *C. auratus* определена последовательность кДНК грелина [2, 4]. Экспрессия кДНК рецепторов грелина идентифицирована в гипофизе и гипоталамусе у рыб отр. Perciformes и Tetraodontiformes. Однако в большей степени мРНК грелина экспрессируется в желудке/кишечнике рыб [4].

Меланинконцентрирующий гормон (MCH) – пептид, состоящий из 19 аминокислотных остатков. Антагонист α -меланоцит-стимулирующего гормона (α -MSH). У рыб MCH присутствует в латеральном и каудальном гипоталамусе, а также в гипофизе [30]. Охарактеризованы два гена MCH (MCH1 и MCH2), а у данио *D. rerio* и фугу *Takifugu rubripes* идентифицирована РНК, кодирующая рецепторы MCH [4].

Белок, родственный белку Агути или агути-подобный пептид (AgRP) – пептид, состоящий из 131 аминокислотного остатка. AgRP идентифицирован у нескольких видов рыб. При исследовании золотой рыбки *C. auratus* обнаружен ген AgRP, который экспрессируется в мозге и периферических тканях. У ряда видов костистых рыб, а также у химеры *Callorhynchus milii* (подкласс цельноголовые Holoccephali, отр. химерообразные Chimaeriformes) выделены AgRP1 и AgRP2 [4]. У рыб отр. Tetraodontiformes и Cypriniformes в мозге выявлена мРНК, кодирующая AgRP, которая в основном экспрессируется в ядрах серого бугра каудальной части гипоталамуса [2].

Апелин. Апелин синтезируется как пробелок, состоящий из 77 аминокислотных остатков, который разлагается на более активные пептиды. Наиболее высокой биологической активностью обладают апелин-12 (64–77) и апелин-13 (65–77) [31]. Экспрессия мРНК апелина выявлена в головном мозге у циприниды *Schizothorax prenanti* и пирании *Pygocentrus nattereri*, а также в кишечнике куннера *Tautoglabrus adspersus* [4].

Недавно у рыб были выявлены орексигенные факторы, аналогичные таковым млекопитающих (*эндоканабиноидная система, нейропептид В и секретонерин*). Показано, что каннабиноидные рецепторы CB1 и CB2 экспрессируются в мозге рыб (отр. Cypriniformes и Perciformes), где CB1 локализуется совместно с NPY. Нейропептид В экспрессируется в

мозге и спинальной хорде у нильской тилапии *Oreochromis niloticus* (отр. Perciformes). Инъекции секретонерина увеличивают уровень мРНК NPY и уменьшают уровень мРНК CART в гипоталамусе [4].

Помимо этого, в число орексигенных факторов включаются компоненты гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и соматотропной оси: гомон роста (GH), инсулиноподобный фактор роста-1 и соматостатин (соматотропин-рилизинг ингибирующий фактор). В свою очередь секреция GH соматотрофами гипофиза стимулируется GH-рилизинг гормоном [2–4].

3.2. Анорексигенные сигналы или сигналы сытости (супрессоры аппетита). Холецистокинин (ССК). Существуют различные формы ССК, различающиеся по числу аминокислотных остатков. Наибольшее значение имеют ССК-8. мРНК, кодирующие ССК/гастрин, выявлены у нескольких видов рыб. Известны различные формы пептидов ССК-8, различающиеся аминокислотами в положении 6, считая от С-терминального конца (Asp, Leu или Thr), а также пептиды, состоящие из 7, 8 и 21 аминокислотного остатка [4]. мРНК ССК обнаруживаются в мозге и кишечнике у всех исследованных видов рыб [2–4, 32, 33]. При исследовании атлантического лосося *Salmo salar* получены полноразмерные кДНК, кодирующие две изоформы ХЦК (ССК-L и ССК-N). Оба типа ССК экспрессируются в головном мозге и желудочно-кишечном тракте. Однако ССК-L экспрессируется преимущественно в пилорических придатках и заднем отделе кишки, ССК-N – исключительно в пилорических придатках [34].

Наивысшие уровни мРНК ССК находятся в гипоталамусе, меньший уровень обнаружен в гипофизе, ЖКТ и других периферических тканях [32]. По-видимому, у рыб есть один примитивный рецептор ССК/гастрина. Сайты связывания ССК локализованы в головном мозге и желудочно-кишечном тракте у нескольких видов рыб. Важно, что участки связывания ССК/гастрина находятся в теленцефалоне и преоптическом гипоталамусе, а также в ядрах гипоталамуса, связанных с пищевым центром мозга [2].

Бомбезин/Гастрин-рилизинг-пептид (BBS/GRP). GRP – пептид, состоящий из 27 аминокислотных остатков, структурно и функционально подобен С-концевому участку бомбезина свиньи. У рыб BBS/GRP-подобная иммунореактивность и связывающие сайты выявлены в ЖКТ, а также центральной нервной системе рыб. GRP-подобные пептиды изолированы из ЖКТ у нескольких видов костистых и хрящевых рыб. mRNA предшественника GRP, подобная предшественнику BBS/GRP-подобных пептидов у млекопитающих, идентифицирована у золотой рыбки [2–4].

Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1)/глюкагон. У рыб мРНК, кодирующая GLP и глюкагон, иден-

тифицирована у нескольких видов рыб. GLP-1R рецептор, связывающий GLP-1 рыб, и GLP-1 млекопитающих клонирован у данио и золотой рыбки [2].

Лептин. Лептин – белок с молекулярной массой 16 кДа, кодируемый геном ожирения (*ob*). В отличие от млекопитающих, имеющих один ген лептина, у нескольких видов рыб обнаружено несколько паралогов генов лептина (например, *lep A* и *lep B*). Кроме того, экспрессия лептина у рыб наблюдается в нескольких тканях, включая печень и кишечник. Лептиноподобный белок (15 кДа) найден в адипоцитах лосося [2].

Меланокортиновая система. POMC/меланоцит-стимулирующий гормон. Меланокортины представляют собой группу гипофизарных гормонов, которые включают адренкортикотропин (АКТГ), а также α -, β -, и γ -меланоцит-стимулирующие гормоны (MSH), β -эндорфин (β -END), β -липотропный гормон (β -LPH) и другие гормоны, которые произошли от предшественника молекулы проопиомеланокортина (POMC). У рыб ген POMC кодирует несколько меланоцит-стимулирующих гормонов. У костистых и хрящевых рыб обнаружены α -MSH и β -MSH, причем костистые рыбы не имеют γ -MSH, а у хрящевых ген POMC кодирует дополнительный MSH (δ -MSH) [35]. POMC в основном экспрессируется в гипофизе и гипоталамусе рыб. У золотой рыбки POMC экспрессируется в пределах серого бугра (гомолог аркуатного ядра млекопитающих). У рыб разных видов идентифицировано от 2 до 6 типов субъединиц рецептора меланокортина (gMC2R-gMC6R) [2–4].

Транскрипт, регулируемый кокаином и амфетамином (CART). CART – пептид, экспрессия которого регулируется введением кокаина или амфетамина. У рыб отр. Cypriniformes идентифицировано две и четыре изоформы пептида, однако у большинства видов – одна форма CART (отр. Cypriniformes, Characiformes, Salmoniformes, Siluriformes, Gadiformes, Perciformes, Batrachoidiformes Osmeriformes, Tetraodontiformes и Gasterosteiformes). У медаки *Oryzias latipes*, (отр. Beloniformes), найдено 6 изоформ CART, у соли сенегальской *Solea senegalensis* (отр. Pleuronectiformes) семь изоформ CART [2, 4].

Кортикотропин-релизинг фактор (CRF) или кортикотропин-релизинг гормон (CRH). Система CRF состоит из семейства родственных пептидов, двух основных рецепторов, CRF-R1 и CRF-R2, и CRF-подобных пептидов. Рыбы, по-видимому, имеют четыре различных CRF-пептида, включая CRF, уротензин I (UI) и два урокортина (UCN). Последовательности мРНК, кодирующие CRF и UI, установлены для нескольких видов рыб, а идентифицированы только два урокортина у рыб отр. Tetraodontiformes (*Tetraodon nigroviridis* и *T. rubripes*). мРНК CRF-R1 и CRF-R2 описаны у нескольких

видов рыб, а третий CRF рецептор (CRF-R3) идентифицирован у сомика *Ameiurus nebulosus* [2].

Полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP). PACAP состоит из 38 аминокислотных остатков. PACAP клонирован у многих видов эласмобранхий (кл. Chondrichthyes) и костистых рыб, в частности у представителей отр. Salmoniformes, Gadiformes, Anguilliformes, Cypriniformes, Pleuronectiformes и Siluriformes [4].

Тахикинины/вещество P. Семейство пептидов тахикинина включает вещество P (SP), нейропептид γ , нейрокинины A (NKA) и B (НКВ), сцилиоренины и карасин, полученные из препротахинина. У рыб тахикинины обладают множеством функций. SP-подобная иммунореактивность присутствует в нервной системе кишечника у радужной форели [4].

Пептид YY. Известно две формы пептида YY (PYYa и PYYb), которые представлены в мозге и кишечнике. У морского окуня обнаружены транскрипты PYY в областях мозга, регулирующих питание [4].

Нейромедин U (NMU) – белок с молекулярной массой 2.64 кДа. мРНК NMU экспрессируется в мозге, в том числе в гипоталамусе рыб отр. Cypriniformes и Perciformes. У карпа *C. carpio* (отр. Cypriniformes) изолировано пять форм NMU. Самая длинная форма ррегггNMU1 (изоформа 1) кДНК состоит из 190 аминокислотных остатков. Остальные изоформы ррегггNMU состоят из 175, 158, 150 и 133 аминокислотных остатков [36]. Пропропротеин NMU у оранжевого пятнистого окуня *Epinephelus coioides* содержит пептид NMU, состоящий из 21 аминокислотного остатка (NMU-21). Пропропротеин NMS содержит пептид NMS, состоящий из 34 аминокислотных остатков (NMS-21). NMU и NMS экспрессирующие клетки в основном локализованы в гипоталамусе [37].

Помимо нейропептидов, в регуляции пищевого поведения рыб участвуют биогенные амины и глюкокортикоиды. Наиболее важную роль играет ингибитор питания серотонин (5-НТ). Нейроны, использующие 5-НТ в качестве нейротрансмиттера и/или модулятора, идентифицированы в центральной нервной системе у представителей бесчелюстных, хрящевых и костистых рыб [38]. Однако в наибольшем количестве 5-НТ представлен в кишечнике, причем большая часть (98%) 5-НТ связана с серотонинергическими нервными волокнами, а не с энтерохромафиновыми клетками слизистой оболочки [39].

Основной глюкокортикоидный гормон у рыб – кортизол. У костистых рыб кортизол, синтезируемый интерренальными клетками, расположенными в головной почке вокруг кардинальных вен, может выполнять функции гормона и нейромедиатора. Будучи конечным продуктом гипоталамо-гипофизарно-интерренальной оси, кортизол у большинства

видов рыб может участвовать в регуляции потребления пищи [40]. Однако механизмы этого влияния сложны [2]. Также неоднозначны сведения о роли катехоламинов — дофамина, норадреналина и адреналина [5, 6].

4. ЗАВИСИМОСТЬ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ РЫБ ОТ УРОВНЯ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ И ГОРМОНОВ

4.1. Влияние орексигенных факторов. В большинстве исследований показано, что NPY стимулирует пищевое поведение рыб [2–4]. У личинок лосося *O. tshawytscha* и кижуча *O. kisutch*, уровень мРНК NPY-подобных пептидов в сигнальных зонах выше у голодных, чем у сытых рыб [26]. Уровни мРНК NPY у золотой рыбки *C. auratus* увеличиваются в области тешцефало-преоптической области и гипоталамуса незадолго до кормления и уменьшаются после кормления. Возобновление питания после 72-часового голодания золотых рыбок изменяет характер влияния пищевой депривации на мРНК NPY мозга на противоположный [2]. Пищевая депривация вызывает увеличение экспрессии мРНК NPY в гипоталамусе серебряного карася *C. gibelio* [2], кижуча *O. kisutch* и сомика *Ictalurus punctatus* [41]. При этом у серебряного карася экспрессия NPY регулируется высоким содержанием глюкозы или диетой с высоким содержанием жиров, но не зависит от содержания белков [42]. Максимальная концентрация NPY в гипоталамусе золотой рыбки, питающейся в одно и то же время, наблюдается за 2 ч до приема пищи, у рыб, питающихся произвольно, концентрация NPY одинакова во все сроки наблюдения [43].

Центральные инъекции орексинов индуцируют гиперфагию и увеличение локомоторной активности у рыб отр. Cypriniformes [4], а также отр. Characiformes [44]. Экспрессия орексина снижается после кормления у разных видов рыб. Голодание, напротив, увеличивает экспрессию мРНК орексина в мозге у рыб отр. Rajiformes, Gadiformes, Cypriniformes, Characiformes, Pleuronectiformes и Perciformes. Однако данные, полученные при исследовании ряда видов рыб, свидетельствуют о том, что основная роль орексина — увеличение активности, а не потребления пищи [4].

Галанин при интрацеребровентрикулярном введении стимулирует потребление пищи рыб отр. Cypriniformes [45]. Результаты исследования экспрессии мРНК препрогаланина в разных частях мозга серебряного карася *C. gibelio* позволили предположить, что галанин может быть более важным в краткосрочном регулировании потребления пищи у рыб, чем в долгосрочной адаптации к голоданию [29]. Помимо этого, есть сведения, что у дацио *D. rerio* голодание регулирует экспрессию мРНК рецепторов галанина в мозге [4].

Как центральные, так и периферические инъекции грелина стимулируют потребление пищи у представителей отр. Salmoniformes, Cypriniformes, Characiformes [4]. У золотой рыбки *C. auratus* отмечено постпрандиальное снижение экспрессии мРНК препрогрелина в гипоталамусе и кишечнике, а 7-дневное голодание увеличивает экспрессию мРНК препрогрелина в гипоталамусе и кишечнике [4, 29].

Данные, касающиеся роли МСН в регуляции питания у рыб, противоречивы. У акулы-молота *Sphyrna lewini* уровни гипоталамической мРНК МСН не подвержены влиянию голодания. При исследовании ряда видов рыб отр. Cypriniformes, Gadiformes и Pleuronectiformes отмечена орексигенная роль МСН. Однако у золотой рыбки *C. auratus* центральные инъекции МСН уменьшают интенсивность питания, не влияя на локомоторную активность, а трансгенные медаки *O. latipes*, сверхэкспрессирующие ген МСН, меняют цвет, но не изменяют пищевого поведения [4].

AgRP увеличивает потребление пищи у целого ряда видов рыб. Голодание увеличивает экспрессию AgRP в гипоталамусе у рыб отр. Cypriniformes (золотой рыбки, данио и маринки *S. prenanthi*). GH-трансгенный карп *C. carpio*, характеризующийся повышенным потреблением пищи, имеет более высокий уровень экспрессии мРНК AgRP1 в гипоталамусе, чем нетрансгенные рыбы, что предполагает орексигенное действие AgRP. У лаврака (Perciformes) длительное голодание увеличивает экспрессию AgRP1 в гипоталамусе, но уменьшает содержание AgRP2 [4]. Однако данные, касающиеся действия AgRP на рыб отр. Salmoniformes, противоречивы [2].

У рыб, в отличие от млекопитающих, инъекции апелина увеличивают потребление пищи [44]. Голодание вызывает увеличение экспрессии мРНК апелина в мозге рыб. Нейропептид В, нейромедин S и SN также действуют, как орексигенные факторы [4].

Тестостерон увеличивает аппетит и эффективность конвертирования пищи у пагруса *Chrysophrys major*. При этом в сыворотке крови увеличивается уровень глюкозы, аммиака и триглицеридов. Кроме того, увеличивается активность фруктозо-1,6-дифосфатазы, глюкозо-6-фосфатазы и гликогенсинтетазы в печени, а также щелочной фосфатазы и тау глютамилтрансферазы в кишечнике [46].

4.2. Влияние анорексигенных факторов. Анорексигенное действие ССК на питание продемонстрировано при исследовании целого ряда видов рыб, относящихся к отр. Salmoniformes, Gadiformes, Cypriniformes, Characiformes, Perciformes, Pleuronectiformes и Siluriformes [4, 6, 32, 47, 48]. Пероральное введение ССК европейскому морскому окуню *Dicentrarchus labrax* снижает не только общее потребление пищи, но и потребление отдельных макроэлементов [48]. После еды у рыб наблюдается резкое

увеличение уровня мРНК ХЦК в обонятельных луковицах, конечном мозге и преоптической области, гипоталамусе и заднем мозге [32]. После голодания, напротив, уровень мРНК ХЦК снижается [4].

Внутрибрюшинные и интрацеребровентрикулярные инъекции BBS/GRP ингибируют потребление пищи у рыб, причем у канального сомика, *I. punctatus*, периферические инъекции GLP-1 вызывают более слабый эффект, чем центральные инъекции [2].

Большинство исследований, касающихся лептина у рыб, выполнено на представителях отр. Cypriniformes и Salmoniformes. При этом центральное введение требует меньших доз для снижения потребления пищи, чем периферическое [4]. Однако при исследовании кижуча *O. kisutch*, канального сомика *I. punctatus* и солнечника *Lepomis cyanellus* влияние лептина на потребление пищи или массу тела не выявлено [2]. Данные, касающиеся влияния голодания на эффекты лептина, противоречивы. Это связано как с видовыми особенностями рыб, так и с продолжительностью голодания, обусловленных особенностями метаболизма липидов и их депонирования у рыб разных видов [4].

В большинстве случаев CART и POMC ингибируют потребление пищи. Однако у некоторых видов рыб CART не играет ведущей роли в регуляции питания [4]. Внутрибрюшинные инъекции α -MSH уменьшают потребление пищи у кижуча *O. kisutch*, но введение α -MSH GH-трансгенному кижучу не влияет на интенсивность питания, несмотря на аналогичный уровень экспрессии мРНК POMC в гипоталамусе по сравнению с нетрансгенными рыбами. У ряда видов отмечено уменьшение экспрессии POMC в мозге голодных рыб [2].

Экспрессия мРНК NMU снижается при голодании [36]. У оранжевого пятнистого групера *E. coioides* уровень мРНК NMU в гипоталамусе снижается при голодании и значительно увеличивается через 3 ч после кормления [37]. Центральные и периферические инъекции PACAP подавляют пищевую и локомоторную активности у золотой рыбки *C. auratus* [4]. Периферические инъекции PYY уменьшают потребление пищи у рыб отр. Cypriniformes и отр. Acipenseriformes, но не влияют на потребление пищи у канального сомика *I. punctatus* (отр. Siluriformes). Экспрессия мРНК PYY увеличивается постпрандиально в мозге отр. Cypriniformes, Characiformes и Acipenseriformes. Голодание индуцирует снижение экспрессии PYY в мозге рыб отр. Cypriniformes, однако не влияет на экспрессию PYY в мозге рыб отр. Characiformes, Characiformes и Salmoniformes. Эти факты свидетельствуют о том, что в большинстве, но не во всех случаях PYY действует как анорексигенный фактор [4]. Предполагается, что в процессах питания у рыб могут участвовать тахикинины, однако прямое доказательство их роли в потреблении пищи у рыб отсутствует [2].

Также известно, что центрально введенный β -эндорфин стимулирует потребление пищи у линя *Tinca tinca* и у серебряного карася *C. gibelio* через 2 и 8 ч. после инъекции. При этом активация α_2 -рецепторов стимулирует, активация α_1 -рецепторов снижает потребление пищи [1]. Периферически введенный адреналин вызывает 2-фазное увеличение латентного времени питания у карпа *C. carpio*. Первая значимая реакция на гормон в дозе 0.14 мг/кг массы тела у карпа развивается через 30 мин, вторая – через 8 ч после инъекции. У длительно голодавших рыб степень воздействия адреналина увеличивается [6]. 7-дневное голодание золотых рыбок *C. auratus* приводит к снижению содержания норэпинефрина и дофамина в гипоталамусе на 21 и 28% соответственно, сопровождающимся увеличением на 53% оборота норэпинефрина без существенных изменений оборота дофамина. Предполагается, что норэпинефрин стимулирует, а дофамин ингибирует потребление пищи. Снижение потребления пищи под влиянием дофамина реализуется при участии D₁- и D₂-дофаминергических рецепторов [1]. Однако у линя *T. tinca* голодание вызывает увеличение содержания в гипоталамусе и норэпинефрина, и дофамина [49]. При исследовании хлорпромазина, блокирующего центральные адренергические и дофаминергические рецепторы, а также пиндолола, блокирующего β_1 - и β_2 -адренорецепторы, продемонстрировано значительное дозозависимое увеличение латентного времени питания карпа *C. carpio* [50].

Данные, касающиеся влияния кортизола на потребление рыбами пищи, противоречивы. Уровень кортизола в плазме крови значительно снижается через 4 ч после кормления золотых рыбок [43]. По мнению ряда авторов, характер влияния глюкокортикоидов на потребления пищи у рыб зависит от дозы, а их влияние на регуляцию потребления пищи оказывается сложным и дозозависимым [2].

Одним из основных ингибиторов питания рыб является 5-НТ [1]. Долгое время считалось, что аноректический эффект 5-НТ на потребление рыбами пищи достигается лишь при его центральном введении [51]. Однако при исследовании карпа *C. carpio* была доказана эффективность 5-НТ при его периферическом введении [52]. Аноректический эффект серотонина сильнее проявляется у рыб, получавших корм, содержащий большее количество белка, чем углеводов [53].

5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РЕГУЛЯТОРОВ ПИТАНИЯ

В последние годы показано, что отдельные орексигенные и анорексигенные молекулы взаимодействуют друг с другом. Известно, что NPY взаимодействуют с CRF, кортизолом, CART, лептином, орексинами и галанином. Центральные инъ-

екции NPY уменьшают экспрессию PACAP в мозге белого амура *Stenopharyngodon idella*. Галанин действует синергически с орексином А и NPY. Орексины действуют совместно с NPY, галанином, CART и лептином. [4]. Система орексина/гипокретина у данио *D. rerio* связана с аминергическими и холинергическими системами благодаря связи волокон орексина с кластерами аминергических и холинергических клеток [28]. Инъекции апелина увеличивают экспрессию орексина в мозге, а инъекции ССК индуцируют снижение экспрессии апелина в мозге [44]. Инъекции анорексигенного фактора спексина уменьшают экспрессию апелина в мозге, причем в условиях *in vitro* воздействие апелина на фрагменты головного мозга увеличивает экспрессию орексина и уменьшает экспрессию CART [4].

ССК частично опосредует эффекты лептина. Центральные инъекции лептина стимулируют CART, ССК и POMC и ингибируют орексин А, NPY и AgRP [4]. CART, ингибируя действие NPY и орексина А, синергически взаимодействует с лептином. BBS увеличивает секрецию GH, а действие α -MSH может ингибироваться высокими уровнями экспрессии GH и/или AgRP [2]. CRF частично опосредует анорексигенные эффекты 5-НТ [50]. Увеличение уровня кортизола в плазме стимулирует уменьшение CRF и увеличение экспрессии NPY в мозге [1]. Анорексигенные действия меланокортиновой системы (POMC) частично опосредованы ингибированием системы NPY, а анорексигенные действия NMU опосредуются системой CRF и ингибированием системы NPY [4].

6. МОДЕЛЬ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ РЫБ, УЧИТЫВАЮЩАЯ РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ И СОСТОЯНИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Имеющиеся данные позволили, отталкиваясь от схемы пищевого поведения рыб, предложенной Павловым и Касумяном [54], рассмотреть последовательность включения в регуляцию различных сигналов пищевого поведения с учетом процессов пищеварения [6]. Предполагается, что *рецептивная фаза* (фаза готовности к проявлению пищевого поведения) и *фаза пищевого возбуждения* обусловлены сигналами, исходящими от интерорецепторов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и различных тканей, сигнализирующих ЦНС об отсутствии пищи в желудке и проксимальном отделе кишечника, а также истощении резервов. При этом для желудочных рыб особенно важны сигналы, поступающие в ЦНС из желудка. В период *рецептивной фазы* сигналы, исходящие из ЖКТ по n.Vagus, поступают в гипоталамус и другие отделы мозга. Однако этих сигналов недостаточно для инициации поиска пищи. *Фаза пищевого возбуждения* характеризуется продолжающейся стимуляцией различных от-

делов ЦНС, при которой инициируется секреция ряда орексигенных факторов (нейропептид Y, орексины, галанин, грелин, α -MSH, AgRP и другие). Следствием этого является переход в стадию поиска пищи. *Фаза поиска пищи* сопровождается усилением этих сигналов и активизацией соответствующих (в зависимости от типа питания рыб) экстракорпоральных сенсорных систем, таких как зрение, обоняние, вкус и другие. В результате интеграции сигналов, исходящих от интерорецепторов ЖКТ и других органов, а также экстракорпоральных сенсорных систем, активизируются орексигенные факторы, стимулирующие поиск и потребление объектов питания. В случае успешной охоты эта фаза завершается *консуматорным актом*.

Сигналы по эфферентным волокнам n.Vagus поступают в ЖКТ, а поступившая в желудок пища вызывает растяжение его стенок и воздействует на механо- и хеморецепторы. При этом стимулируется продукция аспартатных протеиназ и соляной кислоты. Ионы водорода, проникая через покровы тела жертвы, активизируют лизосомальные гидролазы. После того, как белки под влиянием катепсинов жертвы и пептидаз желудочного сока преобразуются в пептиды, кислое содержимое желудка переходит в кишечник. У безжелудочных рыб фаза пепсино-кислого пищеварения отсутствует, однако механическая обработка пищи в отсутствие кислорода способствует снижению pH в тканях жертвы за счет гликолиза [5]. В этих условиях в клетках проксимального отдела кишечника вырабатываются секретин, ССК и 5-НТ, которые увеличивают секрецию поджелудочной железы. В повышении секреции желез слизистой оболочки желудка и поджелудочной железы также участвует n.Vagus. Помимо указанных гормонов, в регуляции функции поджелудочной железы прямо или опосредованно участвуют гастрин, вазоактивный интестинальный полипептид, соматостатины, гастроингибирующий пептид, мотилин, глюкагон, амилин и бомбесин [6]. Поступление панкреатических ферментов в просвет кишки способствует дальнейшей деполимеризации пищи за счет всех известных типов пищеварения и поступлению продуктов гидролиза во внутреннюю среду организма. Часть из них метаболизируется, часть депонируется. Ассимиляции нутриентов, таких как глюкоза, аминокислоты и жирные кислоты, способствует инсулин, влияющий на проницаемость мембран. При этом инсулин стимулирует синтез и отложение энергетических запасов, таких как гликоген, липиды и белки, способствуя тем самым росту организма [5, 6]. Инсулиноподобные факторы роста, в частности глюкагоно-подобный пептид-1, также способствуют пролиферации клеток и росту организма.

Соматостатины подавляют экзокринную секрецию, а ССК, пептид YY, 5-НТ и глюкагоно-подобный пептид-1 ингибируют потребление пищи. Соматостатины также влияют на метаболизм, дей-

ствуя на тиреоидные оси, а также на рост с помощью гормона роста. При этом рецепторы, с которыми взаимодействуют гормоны и медиаторы нервных импульсов, являясь частью аденилатциклазной системы, расположены в клеточных мембранах. Важно отметить, что существуют сложные взаимодействия экскретируемых и инкретируемых гормонов, направленные на увеличение эффективности регуляторных систем. Благодаря висцеральным афферентам и различным рецепторам информация о процессах, происходящих в ЖКТ, постоянно поступает в гипоталамус и другие структуры ЦНС. Значительную роль при этом играют абсорбированные в кишечнике утилизоны, поступающие с кровью в мозг, а также интерорецепторы желудочно-кишечного тракта и тканей, запаасающих резервы. В период завершения консуматорного акта к выработке сигналов сытости на периферии (ССК, 5-НТ, бомбезину, глюкагоноподобному пептиду-1, пептиду YY, пептиду, высвобождающему гастрин и амилину) присоединяются анорексигенные пептиды в ЦНС (кортикотропин- и рилизинг-гормон, CART, тиреотропин-рилизинг-гормон и окситоцин). После этого наступает фаза покоя, продолжительность которой в значительной степени зависит от эффективности процессов пищеварения, обусловленных состоянием ферментных систем ЖКТ, а также поступивших во внутреннюю среду организма нутриентов и метаболитов [6].

При этом пищевое поведение рыб, как это было отмечено ранее Шпарковским и Февралева [см. 6], определяется не только интероцептивными влияниями, но и многими экологическими факторами, связанными с внутривидовыми и межвидовыми взаимоотношениями. Функциональная настройка организма рыб на питание происходит благодаря нейроэндокринным перестройкам, вызванным притоком не только интра-, но и экстероцептивной информации. Именно взаимодействие комплекса экологических и физиологических факторов обуславливает подготовленность организма рыб к конкретным формам пищевого поведения.

7. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ

7.1. Влияние температуры. Относительно эндокринных механизмов, регулирующих вызванное температурой изменение питания, известно мало. Повышенные температуры, как правило, приводят к увеличению уровней GH и IGF-I в крови, возможно, в результате модификации уровня метаболитов (глюкозы, аминокислот, жирных кислот и т.д.), регулирующих секрецию GH через соматостатин. При этом температура не влияет на уровень IGF2 [3]. У атлантической трески *Gadus morhua*, акклиматизированной к 2°C, уровень экспрессии мРНК CART в мозге ниже, чем при 11°C или 15°C [55]. При исследовании роли 5-НТ в центральной регу-

ляции избираемых температур у карася и карпа был продемонстрирован долгосрочный (до 11 сут) эффект увеличения избираемых температур в результате однократной инъекции 5-НТ в желудочек мозга. При этом рыбы питались в зоне более высоких температур [56]. Ингибитор 5-НТ флуоксетин, поступающий с кормом, напротив, достоверно увеличивает избираемые температуры у плотвы *Rutilus rutilus* опытной группы по сравнению с контролем на 5.2°C [57]. Под воздействием центральной инъекции ССК-33 происходит значительное снижение избираемых рыбами температур (на 4.0–5.5°C). При этом нейропептид отчетливо снижает интенсивность питания карасей в первые сутки после инъекции [57].

7.2. Влияние фотопериода. При исследовании радужной форели *Oncorhynchus mykiss* показано, что у ежедневно питающихся рыб суточная динамика GH, тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) и кортизола в плазме не всегда зависит от светового режима (свет: темнота, 6:18, 12:12, 18:6). Если уровень кортизола в условиях 2 последних режимов повышен в утренние часы, а максимальный уровень Т4 последовательно смещается от вечера к утру по мере увеличения светового режима, то в случае GH и Т3 не выявлено значимых изменений их концентрации [58]. В период смолтификации атлантического лосося *S. salar* уровень GH в плазме крови увеличивается при увеличении фотопериода [3]. Внутривисцеральное, но не центральное, введение мелатонина снижает интенсивность питания золотой рыбки *C. auratus* и линя *T. tinca* [59]. Хроническое введение мелатонина значительно уменьшает норадренергический обмен и повышает содержание дигидроксифенилуксусной кислоты в гипоталамусе золотой рыбки без значимых изменений в серотонинергической системе. При этом уровень лептина в плазме и NPY в гипоталамусе не изменяется. Предполагается, что мелатонин частично опосредует свое действие на энергетический баланс посредством взаимодействия с гипоталамической катехоламинергической системой [60]. У карпа *C. carpio* световая депривация вызывает снижение величины эффекта 5-НТ, введенного рыбам внутривисцерально. Двигательная активность в условиях световой депривации под влиянием 5-НТ снижается в 1.2 раза, рацион уменьшается в 2.9 раза по сравнению с рыбами, содержащимися в условиях переменной освещенности [6].

7.3. Влияние других факторов среды. Есть сведения, что на интенсивность питания влияет соленость воды. В условиях острого осморегуляторного дисбаланса часто происходит временное сокращение потребления пищи, что связано с увеличением экспрессии мРНК CRF уротензина (UI) в мозге рыб. В условиях гипоксии увеличиваются уровни мРНК CRF и UI в переднем мозге, а также кортизола в плазме крови рыб [3]. Известно о влиянии загрязняющих веществ на интенсивность питания,

при этом ответы варьируют в зависимости от рассматриваемых видов, а также от агента и способа воздействия. Так, радужная форель *O. mykiss*, подвергнутая воздействию повышенных концентраций металлов в воде, меньше питается, тогда как у кижуча *O. kisutch*, питающегося кормом с высоким содержанием цинка, интенсивность питания повышается [3]. У карпа *C. carpio* повышенное содержание цинка (1 мкмоль/л) в воде усиливает аноректический эффект 5-НТ, который ярче выражен у рыб, содержащихся на белковой, а не углеводной диете. Через 1 ч после внутрибрюшинного введения 5-НТ у первых рацион снижается на 36 и 64%, у вторых – на 26 и 54% в отсутствие и присутствии цинка. На 3-е сутки эффект отмечен только у рыб, получавших пищу с большим содержанием белка [61]. У озерной форели *Salvelinus namaycush*, подвергнутой воздействию низких доз жирорастворимого инсектицида тебуфенозида ($C_{22}H_{28}N_2O_2$) потребление пищи и мРНК NPY и CRF в мозге не изменяются, однако уровень экспрессии мРНК CART в мозге значительно повышается по сравнению с контролем [3].

Таким образом, мозг, особенно гипоталамус, интегрирует внешние и внутренние сигналы, стимулирующие или подавляющие потребление рыбами пищи. В реализации внешних сигналов, помимо нервной и эндокринной систем, принимают участие сенсорные системы, внутренних – интерорецепторы и утилизоны крови. Важную роль в системе регуляторных процессов играют процессы пищеварения и объемы резервов, а также гормон роста, гормоны гипоталамо-гипофизарно-интерренальной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. При этом орексигенные и анорексигенные факторы взаимодействуют, усиливая или подавляя синтез, как синергистов, так и антагонистов. Важную роль в реализации пищевого поведения играют факторы внешней среды. Основные механизмы, регулирующие питание, консервативны, однако существуют видовые особенности механизмов регуляции, обусловленные структурно-функциональными различиями рыб, принадлежащих к разным таксономическим группам. Некоторые противоречия имеющихся результатов могут быть обусловлены как методическими различиями, так и игнорированием факторов среды.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО России (тема № АААА-А18-118012690102-9).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Pedro N., Bjornsson B.T. Regulation of food intake by neuro-peptides and hormones // Food intake in fish. Ch. 12. / Eds. D. Houlihan, T. Boujard, M. Jobling. Oxford., 2001. P. 269–296.
2. Volkoff H., Canosa L.F., Unniappan S., Cerda-Reverter J.M., Bernie N.J., Kell S.P., Peter R.E. Neuropeptides and the control of food intake in fish. // Gen. Comp. Endocrinol. 2005. V. 142. P. 3–19.
3. Volkoff H., Unniappan S., Kelly, S.P. The endocrine regulation of food intake // Fish Physiology / Eds N.J. Bernier, G. Van Der Kraak, A.P. Farrell, and C.J. Brauner. Cambridge. 2009. V. 28. 421–465.
4. Volkoff H. The Neuroendocrine regulation of food intake in fish: a review of current knowledge // Front. Neurosci. 2016. V. 10. P. 540–571.
5. Кузьмина В.В. Физиолого-биохимические основы экзотрофии рыб. М., 2005.
6. Кузьмина В.В. Процессы экзотрофии у рыб. Организация. Регуляция. Адаптации. М., 2015.
7. Павлов И.П. О пищевом центре // Полное собрание сочинений. М.-Л.. 1951. Т. 3. С. 147–158.
8. Кузьмина В.В. Влияние гуморальных факторов на скорость пищевой реакции рыб // ДАН СССР. 1966. Т. 170. № 2. С. 486–488.
9. Уголев А.М., Кассиль В.Г. Физиология аппетита // Усп. совр. биол. 1961. Т. 51. Вып. 3. С. 352–368.
10. Кузьмина В.В., Гарина Д.В. Влияние глюкозы, инсулина и адреналина на некоторые аспекты пищевого поведения рыб // Ж. эвол. биохим. и физиол. 2001. Т. 37. № 2. С. 154–160.
11. 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.
12. MacKenzie D.S., VanPutte C.M., Leiner K.A. Nutrient regulation of endocrine function in fish // Aquaculture. 1998. V. 161. P. 3–25.
13. Polakof S., Panserat S., Soengas J.L., Moon T.W. Glucose metabolism in fish: a review // J. Comp. Physiol. 2012. V. 182. P. 1015–1045.
14. Peter R.E. The brain and feeding behaviour // Fish Physiology / Eds W.S. Hoar, D.J. Randall J.R. Brett. New York., 1979. V. 8. P. 121–59.
15. Demski L.S. A hypothalamic feeding area in the brain of sharks and teleosts // Florida Mar. Res. Publ. 1982. V. 45. № 1. P. 34–39.
16. Demski L.S. The neural control of feeding in elasmobranchs: A review and working model // Environ. Biol. Fish. 2012. V. 95. Issue 1. P. 169–183.
17. Андреева Н.Г., Обухов Д.К. Эволюционная морфология нервной системы позвоночных. СПб., 1999.
18. Cerda-Reverter J.M., Canosa L.F. Neuroendocrine systems of the fish brain // Fish Physiology. Eds N.J. Bernier, G. Van Der Kraak, A.P. Farrell, C.J. Brauner. Cambridge., 2009. P. 3–74.

19. Radaelli G., Domeneghini C., Arrighi S., Mascarello F., Veggetti A. Different putative neuromodulators are present in the nerves which distribute to the teleost skeletal muscle // *Histol. Histopathol.* 1998. V. 13. P. 939–947.
20. Holmgren S., Olsson C. The neuronal and endocrine regulation of gut function // *Fish Physiology*. Eds N.J. Bernier, G. Van Der Kraak, A.P. Farrell, C.J. Brauner. Cambridge, 2009. V. 28. P. 467–512.
21. Olsson C., Holmberg A., Holmgren S. Development of enteric and vagal innervation of the zebrafish (*Danio rerio*) gut // *J. Comp. Neurol.* 2008. V. 508. P. 756–770.
22. Кузьмина В.В., Смирнова Е.С. Влияние М-М-Н и Н-холинорецепторов на пищевое поведение карпа // *Поведение рыб. Межд. Конф. Борок.* 2005. С. 270–274.
23. De Pedro N., Delgado M.J., Alonso-Bedate M. The anorectic effect of CRF is mediated by α_1 -adrenergic and dopaminergic receptors in goldfish // *Life Sci.* 1998. V. 62. P. 1801–1808.
24. De Pedro N., Delgado M.J., Alonso-Bedate M. Fasting and hypothalamic catecholamines in goldfish // *J. Fish Biol.* 2001. V. 58. P. 1404–1413.
25. Blomqvist A.G., Söderberg C., Lundell I., Milner R.J., Larhammar D. Strong evolutionary conservation of neuropeptide Y: sequences of chicken, goldfish, and *Torpedo marmorata* DNA clones // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1992. V. 89. P. 2350–2354.
26. Silverstein J.T., Breininger J., Baskin D.G., Plisetskaya E.M. Neuropeptide Y-like gene expression in the salmon brain increases with fasting // *Gen. Compar. Endocrinol.* 1998. V. 110. P. 157–165.
27. Pérez Sirkina D.I., Suzuki H., Cánepa M.M., Vissio P.G. Orexin and neuropeptide Y: Tissue specific expression and immunoreactivity in the hypothalamus and preoptic area of the cichlid fish *Cichlasoma dimerus* // *Tiss. Cell.* 2013. V. 45. Issue 6. P. 452–459.
28. Kaslin J., Nystedt J.M., Ostergard M., Peitsaro N., Panula P. The orexin/hypocretin system in zebra fish is connected to the aminergic and cholinergic systems // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. P. 2678–2689.
29. Unniappan S., Cerda-Reverter J.M., Peter R.E. In situ localization of preprogalanin mRNA in the goldfish brain and changes in its expression during feeding and starvation // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2004. V. 136. Issue 2. P. 200–207.
30. Baker B.I., Bird D.J. Neuronal organization of the melanin-concentrating hormone system in primitive actinopterygians: evolutionary changes leading to teleosts // *J. Comp. Neurol.* 2002. V. 442. P. 99–114.
31. Синельник В.П. Роль апелина в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта // *Международ. мед. журн.* 2015. № 1. С. 18–21.
32. Peyon P., Saied H., Lin X., Peter R.E. Postprandial, seasonal and sexual variations in cholecystokinin gene expression in goldfish brain // *Molecular. Brain Res.* 1999. V. 74. № 1–2. P. 190–196.
33. Kurokawa T., Suzuki T., Hashimoto H. Identification of gastrin and multiple cholecystokinin genes in teleost // *Peptides.* 2003. V. 24. P. 227–235.
34. Murashita K., Kurokawa T., Nilsen T.O., Ronnestad I. Ghrelin, cholecystokinin, and peptide YY in Atlantic salmon (*Salmo salar*): molecular cloning and tissue expression // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2009. V. 160. P. 223–235.
35. Cérda-Reverter J.M., Agulleiro M.J.R.R.G., Sánchez E., Ceinos R., Rotllant J. Fish melanocortin system // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. V. 660. P. 53–60.
36. Kono T., Hamasuna S., Korenaga H., Iizasa T., Nagamine R., Ida T., Sakai M. The role of neuromedin U during inflammatory response in the common carp // *Fish Shellfish Immunol.* 2012. V. 32. P. 151–160.
37. Li S., Xiao L., Liu Q., Zheng B., Chen H., Liu X., Zhang Y., Lin H. Distinct functions of neuromedin U and neuromedin S in orange-spotted grouper // *J. Mol. Endocrinol.* 2015. V. 55. P. 95–106.
38. Lillesaar C. The serotonergic system in fish // *J. Chem. Neuroanat.* 2011. V. 41. № 4. P. 294–308.
39. Caamaño-Tubío R.I., Pérez J., Ferreira S., Aldegunde M. Peripheral serotonin dynamics in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 2007. V. 129. P. 245–255.
40. Bernier N.J., Peter R.E. The hypothalamic-pituitary-interregal axis and the control of food intake in teleost fish // *Comp. Biochem. Physiol. B.* 2001. V. 129B. 639–644.
41. Silverstein J.T., Wolters W.R., Holland M. Brain regulation of feeding behavior and food intake in fish // *J. Fish Biol.* 1999. V. 54. P. 607–615.
42. Narnaware Y.K., Peter R.E. Influence of diet composition on food intake and neuropeptide Y (NPY) gene expression in goldfish brain // *Regul. Pept.* 2002. V. 103. P. 75–83.
43. Vera L.M., De Pedro N., Gómez-Milán E., Delgado M.J., Sánchez-Muros M.J., Madrid J.A., Sánchez-Vázquez F.J. Feeding entrainment of locomotor activity rhythms, digestive enzymes and neuroendocrine factors in goldfish // *Physiol. Behav.* 2007. V. 90. P. 518–524.
44. 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. V. 196. P. 34–40.
45. De Pedro N., Cespedes M.V., Delgado M.J., Alonso-Bedate M. The galanin-induced feeding stimulation is mediated via α_2 -adrenergic receptors in goldfish // *Regul. Pept.* 1995. V. 57. P. 77–84.
46. Woo N.Y.S., Chung A.S.B., Ng T.B. Influence of oral administration of estradiol-17 β and testosterone on growth, digestion, food conversion and metabolism in the under-yearling red sea bream, *Chrysophrys major* // *Fish Physiology. Biochem.* 1993. V. 10. P. 377–387.
47. Lin X., Volkoff H., Narnaware Y., Bernier J., Peyon P., Peter R.E. Brain regulation of feeding behavior and food intake in fish // *Comp. Biochem. Physiol. A.* 2000. V. 126. P. 415–434.
48. 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. V. 93. № 4–5. P. 862–869.
49. De Pedro N., Delgado M.J., Gancedo B., Alonso-Bedate M. Changes in glucose, glycogen, thyroid activity and hypothalamic catecholamines in tench by starvation and re-feeding // *J. Comp. Biochem. Physiol.* 2003. V. 173. P. 475–481.

50. Смирнова Е.С., Кузьмина В.В., Куливацкая Е.А. Влияние аденоблокаторов на скорость пищевой реакции молоди карпа // Пробл. биол. продукт. жив. № 1. С. 51–59.
51. 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. V. 19. P. 505–511.
52. Кузьмина В.В., Гарина Д.В. Влияние периферически введенного серотонина на пищевую и двигательную активность карпа *Cyprinus carpio* L. // Биол. внутр. вод. 2013. Т. 6. № 1. С. 62–69.
53. Кузьмина В.В. Влияние состава диеты и периферически введенного серотонина на пищевое поведение карпа *Cyprinus carpio* // Пробл. биол. продукт. жив. 2015. № 3. С. 48–58.
54. Павлов Д.С., Касумян А.О. Структура пищевого поведения рыб // Вопросы ихтиол. 1998. Т. 38. С. 123–135.
55. Kehoe A.S., Volkoff H. The effects of temperature on feeding and expression of two appetite-related factors, neuropeptide Y and cocaine- and amphetamine-regulated transcript, in Atlantic cod, *Gadus morhua* // *J. World Aquac. Soc.* 2008. V. 39. P. 790–796.
56. Garina D.V., Smirnov A.K., Kuz'mina V.V. The long-term effect of serotonin on the thermoregulatory behavior in juvenile cyprinidae (*Cyprinus carpio* and *Carassius auratus*) // *Fish Physiol. Biochem.* 2013. V. 39. Iss. 6. P. 1373–1376.
57. Гарина Д.В., Кузьмина В.В., Смирнов А.К., Меньшакова П.В. Роль серотонина и холецистокинина в регуляции термоизбирательного и пищевого поведения у рыб // В кн.: Физиология и биохимия водных животных (отв. ред. Г.М. Чуйко). Труды института биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина. Вып. 72 (75). Ярославль, 2015. С. 66–79.
58. Reddy P.K., Leatherland, J.F. Influences of photoperiod and alternate days of feeding on plasma growth hormone and thyroid hormone levels in juvenile rainbow trout // *J. Fish Biol.* 2003. V. 63. P. 197–212.
59. Pinillos M.L., De Pedro N., Alonso-Gomez A.L., Alonso-Bedate M., Delgado M.J. Food intake inhibition by melatonin in goldfish (*Carassius auratus*) // *Physiol. Behav.* 2001. V. 72. P. 629–634.
60. Rubio V.C., Sanchez-Vazquez F.J., Madrid J.A. Oral administration of melatonin reduces food intake and modifies macronutrient selection in European sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) // *J. Pineal Res.* 2004. V. 37. P. 42–47.
61. Кузьмина В.В. Влияние повышенного уровня цинка в воде на аноректическое действие серотонина у карпа, содержащегося на белковой и углеводной диетах // Пробл. биол. продукт. жив. 2016. № 3. С. 57–64.

The Regulatory Mechanisms of Feeding Behavior in Fish

V. V. Kuz'mina

*Papanin Institute for Biology of Inland Waters, Russian Academy of Sciences,
Borok, Nekouzskiy district, Yaroslavl region, Russia*

E-mail: vkuzmina@ibiw.yaroslavl.ru

The review briefly summarizes information on the role of humoral factors as well as the nervous and endocrine systems in the regulation of fish feeding behavior with a major focus on neuropeptides. The influence of biogenic and abiogenic factors on the regulatory systems and the role of individual peptides and their interplay at different phases of fish feeding behavior are considered. An attempt is made to link our knowledge of feeding behavior of “wild” fish to the known mechanisms of its regulation.

Key words: fish, feeding behavior, neuropeptides