

**ПЕРЕСТРОЙКИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КРЫС,  
ВЫЗВАННЫЕ ДЛИТЕЛЬНЫМ ПОСТОЯННЫМ ОСВЕЩЕНИЕМ**

© 2019 г. Е. А. Хижкин<sup>1, 2, \*</sup>, В. А. Илюха<sup>1</sup>, И. А. Виноградова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии, Карельский научный центр РАН, Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup>Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

\*E-mail: hizhkin84@mail.ru

Поступила в редакцию 12.03.2018 г.

После доработки 09.11.2018 г.

Принята к публикации 28.12.2018 г.

В работе исследовали влияние длительного постоянного освещения на возрастные изменения активности пищеварительных ферментов в тканях поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкого кишечника растущих самцов крыс. Изменения активности пищеварительных ферментов у крыс в группах, длительное время находившихся в условиях постоянного освещения, были сходными по сравнению с контрольными животными и отличались только степенью выраженности и временными рамками наступления наблюдаемых перестроек. В большинстве случаев эффекты постоянного освещения были отмечены у взрослых 12-ти месячных животных. Крысы этого возраста в подопытных группах имели смещенный обмен в сторону протеолитического и углеводного. При этом энтеральная активность липазы была на низком уровне по сравнению с контрольными животными. Отклонения уровня активности исследованных ферментов ЖКТ при постоянном освещении не оказали значительного влияния на динамику роста животных.

*Ключевые слова:* амилаза, липаза, общая протеолитическая активность, желудочно-кишечный тракт, постоянное освещение, крысы, онтогенез

DOI: 10.1134/S0869813919020055

Пищеварительная функция, как и другие физиологические функции, подвержена суточным и сезонным ритмам. Сроки ее становления зависят от многих причин, но, как правило, это происходит значительно раньше, чем для других функциональных систем. Как становление, так и старение функции регулируется внутренними биологическими часами, основным регулирующим фактором для которых является периодическое чередование света и темноты. Длительное постоянное освещение может нарушать работу этих часов, вызывая эффект “физиологической пинеалэктомии” – подавление функции эпифиза и резкое снижение концентрации его гормона – мелатонина в плазме [1, 2].

Влияние мелатонина на пищеварительную функцию связано с угнетением перистальтических движений кишечника [3, 4], а также с регуляцией активности пищеварительных ферментов [5]. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) вырабатывается примерно в 400 раз больше мелатонина, чем в эпифизе [6–8], однако количество энтерального мелатонина регулируется не световыми ритмами, а концентрацией триптофана в поступающей пище. Вклад пищеварительной системы в объем циркулирующего в крови мелатонина невелик, так как около 90% гормона, поступающе-

го из тканей ЖКТ в портальную вену, метаболизируется уже при первом попадании его в печень [9]. Характер действия экстрапинеального мелатонина, как правило, ауто- или паракринный [6, 10]. Нарушение суточной цикличности синтеза эпифизарного мелатонина способно влиять на деятельность ЖКТ и даже провоцировать язву [8, 11]. До функционального созревания эпифиза у крыс (21 день постнатального онтогенеза) циклические колебания мелатонина в их крови определяются материнскими сигналами [12]. Прежде всего к таким можно отнести мелатонин, который способен проникать к плоду через плаценту, а к новорожденным с молоком в период выкармливания [13, 14]. Уровень мелатонина в крови подвержен значительным колебаниям, обусловленным действием различных факторов, таких как пол, возраст, сон, свет, температура окружающей среды, воздействие электромагнитных полей [9].

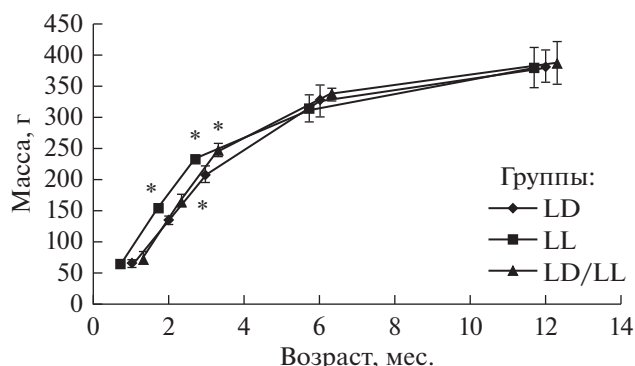
С учетом сроков становления пищеварительной функции (первые три недели) и биологических часов (внутриутробный период и первые недели постнатального развития) представляло интерес выявить эффекты длительного постоянного освещения, воздействие которого начиналось в период внутриутробного развития или с момента рождения на активность пищеварительных ферментов в период интенсивного (прогрессивного и стабильного) роста.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на приборно-аналитической базе Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра “Карельский научный центр Российской академии наук” с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и правил проведения работ с использованием экспериментальных животных [15]. Для исследования использовали самцов аутбредных крыс разводки НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова [16], матери которых в период беременности находились в разных световых условиях – при постоянном (LL) или при регулярно чередующемся стандартном (12 ч свет/12 ч темнота; контрольные крысы; LD) освещении. После рождения потомство от самок второй группы разделили на две подгруппы, и они находились при постоянном (LD/LL) и стандартном (LD) освещении соответственно. Потомство от самок первой группы содержали при постоянном освещении, как и их матерей во время беременности (LL). Все животные получали стандартный готовый лабораторный корм и воду без ограничений. В 3-х, 6-ти и 12-ти месячном возрасте по 5 крыс из каждой группы декапитировали, отбирали образцы тканей поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкого кишечника для последующего анализа. Взвешивание всех животных проводили в возрасте 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев. Активность пищеварительных ферментов измеряли спектрофотометрически – общую протеолитическую активность (ОПА) по методу [17], амилазы – [18], липазы – [19]. Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики в среде программ Microsoft Office Excel 2007 и Statgraphics Plus 5.0 и представляли в виде  $\text{mean} \pm \text{SEM}$ . Сравнение групп проводили с применением непараметрического критерия (U) Вилкоксона–Манна–Уитни.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Значительное влияние световых режимов на онтогенетическое повышение массы тела крыс отмечено только в период прогрессивного роста, когда животные наиболее чувствительны к внешним влияниям (рис. 1). В 2-х и 3-х месячном возрасте у крыс, содержащихся в условиях постоянного освещения, наблюдалось достоверное повышение массы тела по сравнению с животными при стандартном освещении. При этом резкая смена светового режима после рождения (LD/LL) вы-



**Рис. 1.** Возрастные изменения массы тела крыс в различных световых режимах.

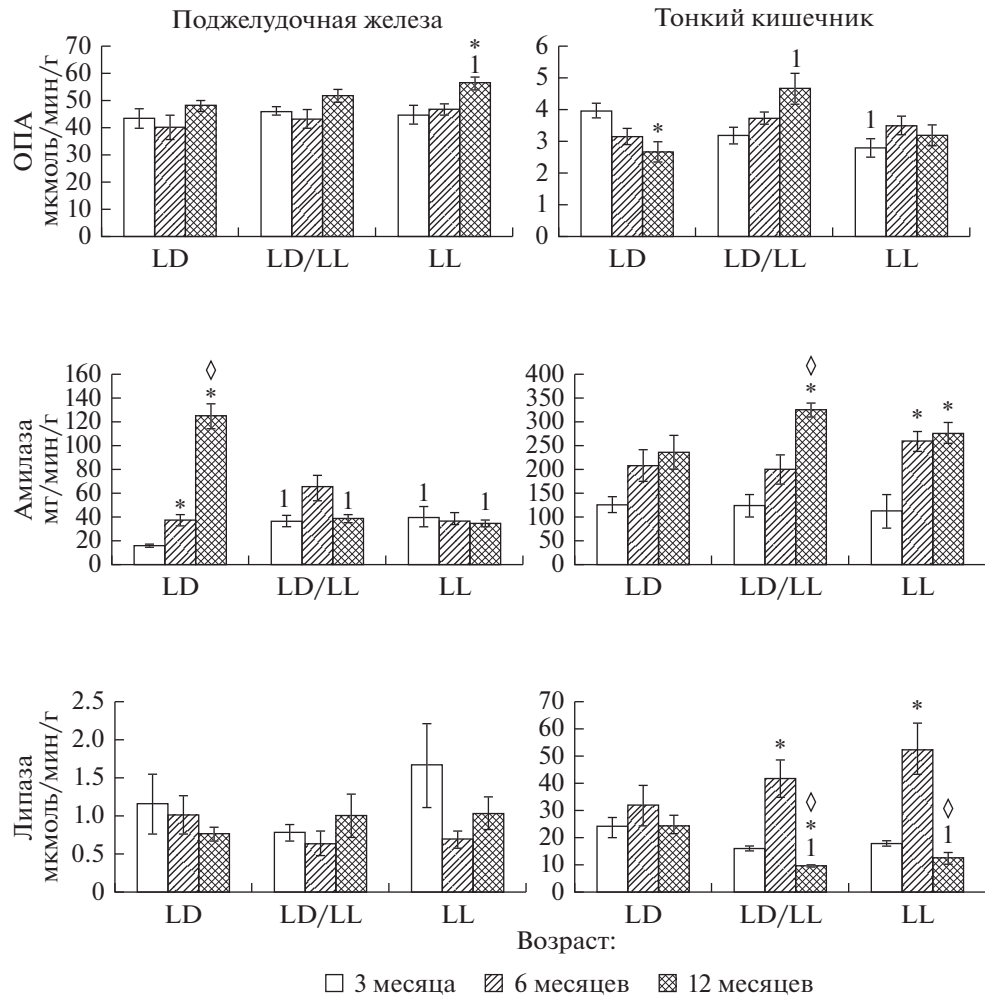
LD, LL — беременные самки и потомство с момента рождения содержались при стандартном и постоянном освещении соответственно; LD/LL — беременные самки содержались при стандартном освещении, а крысята от них при постоянном освещении. \* — различия достоверны по сравнению с группой LD ( $p < 0.05$ ).

зывала в большей степени выраженный эффект. Поскольку динамика изменения массы с возрастом в трех группах отличалась незначительно, а крысы потребляли один и тот же корм, изменения ферментативной активности исследованных органов пищеварительного тракта были связаны, скорее всего, с обеспечением энергией организма.

Онтогенетические изменения массы тела животных четко коррелировали с изменением активности панкреатических и энтеральных пищеварительных ферментов. В условиях стандартного светового режима (LD) у крыс с возрастом наблюдалось значительное повышение активности амилазы в поджелудочной железе и снижение общей протеолитической активности в тонком кишечнике (рис. 2). Амилолитическая активность поджелудочной железы возрастала восьмикратно у 12-ти месячных крыс по сравнению с 3-х месячными животными. При этом активность липазы в исследованных органах не изменялась в процессе индивидуального развития крыс. Отмеченные изменения являются закономерными и соответствуют определенному периоду роста данного вида. Крысы из группы LD для обеспечения своих метаболических потребностей и накопления мышечной массы в период прогрессивного роста (1–6 месяцев) в большей степени гидролизуют белки, тогда как животные, находящиеся на стадии стабильного роста (до 12 месяцев), — углеводы.

Содержание крыс в условиях постоянного освещения оказывало значительное влияние на ферментативный профиль исследованных органов ЖКТ. При этом сроки начала экспериментальных воздействий модулировали возрастную динамику активности пищеварительных ферментов. Несмотря на схожесть влияния постоянного освещения с периода эмбрионального развития и момента рождения, максимальное количество изменений было выявлено у крыс в группе LL, а у животных в LD/LL условиях эти изменения были более выражены.

В процессе развития крыс в LL и LD/LL режимах освещения активность панкреатической амилазы у 6-ти и 12-ти месячных животных была соответственно выше и ниже по сравнению с контрольными крысами. Такие изменения амилолитической активности в поджелудочной железе крыс сопровождалось компенсаторным повышением активности амилазы в тонком кишечнике. В этом органе у 12-ти месячных животных, содержащихся в группе LD/LL, отмечено значительное (в 1.5 раза) повышение активности амилазы по сравнению с более молодыми крысами. У жи-



**Рис. 2.** Возрастные изменения активности пищеварительных ферментов органов ЖКТ крыс в различных световых режимах.

Обозначения: LD, LL, LD/LL как на рис 1; \* – различия достоверны по сравнению с 3-х месячными крысами ( $p < 0.05$ ); ◇ – различия достоверны по сравнению с 6-ти месячными крысами ( $p < 0.05$ ); 1 – различия достоверны по сравнению с крысами того же возраста в группе LD ( $p < 0.05$ ).

вотных в группе LL аналогичные изменения наблюдались уже у 6-ти месячных крыс (рис. 2).

Возрастное увеличение активности амилазы в слизистой оболочке тонкого кишечника крыс в LL и LD/LL световых режимах приводило к связанному с этим процессом возрастному снижению активности липазы. Изначально высокая активность фермента у 6-ти месячных животных в обеих подопытных группах снижалась более чем в 4 раза у 12-ти месячных крыс (с 1.2 до 0.28 мкмоль/мин/г в LD/LL группе и с 1.51 до 0.36 мкмоль/мин/г в LL группе). При этом у крыс в LD/LL режиме освещения в отличие от LL изменения были более значительными; активность липазы понижалась ниже того уровня, который был зафиксирован у моло-

дых 3-х месячных животных (рис. 2). Достоверных изменений возрастной динамики активности липазы в поджелудочной железе у крыс, содержащихся при постоянном освещении, не наблюдалось.

Общая протеолитическая активность в исследованных органах ЖКТ у крыс при постоянном освещении, как и контрольных животных, практически не изменялась в процессе развития. Достоверное возрастное повышение общей протеолитической активности было выявлено только у крыс, содержащихся в условиях постоянного освещения начиная с эмбрионального периода (рис. 2). Примечательно, что протеолитическая активность поджелудочной железы у взрослых 12-ти месячных крыс в LL группе и тонкого кишечника у крыс того же возраста в группе LD/LL была выше, чем у крыс соответствующего возрастного периода, содержащихся в стандартном световом режиме.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование позволило выявить возрастные изменения активности пищеварительных ферментов поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкого кишечника у крыс, находившихся в стандартных световых условиях и при постоянном круглосуточном освещении, воздействие которого начиналось с периода внутриутробного развития и с момента рождения. У крыс, содержащихся при стандартном освещении (LD), было отмечено возрастное снижение энтеральной протеолитической активности с параллельным повышением амилолитической активности поджелудочной железы. Наряду с этим не было выявлено изменений активности липазы в исследованных органах в процессе развития крыс.

На сегодняшний день проведено большое количество исследований, посвященных изучению онтогенетических особенностей системы ЖКТ и функционирования ее ферментативного компонента. Во многих работах отмечалось резкое или постепенное возрастное снижение активности ферментов в органах ЖКТ. Так, К.Р. Рахимов и соавт. [20] показали, что специфическая (рассчитанная на 1 г белка) и относительная (рассчитанная на массу тела животных) активность панкреатических и кишечных протеаз и амилазы снижалась при старении. При исследовании липолитической активности поджелудочной железы у 3-х, 12-ти и 27-месячных крыс было выявлено возрастное снижение удельной активности липазы II, тогда как активность липазы I и холестеринэстеразы оставалась неизменной [21]. При исследовании ферментативно-транспортных характеристик тонкого кишечника у старых крыс А.М. Уголевым и соавт. [22] было найдено резкое снижение активности мальтазы на фоне увеличения активности сахаразы при отсутствии изменений  $\gamma$ -амилазной и дипептидазной активностей гомогенизированной кишечной слизистой. Сопоставление результатов, полученных в нашей работе и в более ранних исследованиях, не позволяет сделать однозначных выводов о перестройках ферментативных систем поджелудочной железы и тонкого кишечника в процессе развития крыс. По нашему мнению, возрастные изменения изученных нами пищеварительных ферментов поджелудочной железы и тонкого кишечника носят адаптивный характер и направлены на обеспечение организма в раннем возрасте пластическим, а в более поздние возрастные периоды энергетическим материалом.

По мнению многих исследователей, перестройки в пре- и постнатальном онтогенезе ферментных систем, ответственных за ассимиляцию питательных веществ, в значительной степени регулируются гормонами надпочечников и щитовидной железы, синтез которых в организме, в свою очередь, зависит от факторов внешней среды [23–26]. В качестве одного из таких факторов может выступать суточный ритм чередования света и темноты, который посредством эпифиза и мелатонина регулирует эндогенные циркадианные ритмы организма. Предположительно, пи-

неальный мелатонин способен реализовать свои эффекты на активность ферментов ЖКТ за счет влияния через гипоталамо-гипофизарную систему [27] на кортикоидные гормоны коры надпочечников, а также на тиреоидные гормоны щитовидной железы. Нарушение сигнальных путей в условиях воздействия постоянного освещения, вызывающего подавление ночного пика эпифизарного мелатонина, приводит к потере циркадианного ритма синтеза кортикостерона [28–30]. Мелатонин также обладает гипотиреоидным действием и ярко выраженным седативным эффектом на центральную нервную систему и в меньшей степени – на гладкую мускулатуру сосудов, бронхов, кишечника и других органов [31–33]. Таким образом, постоянное освещение, подавляющее функциональную активность эпифиза, можно рассматривать в качестве чрезвычайного раздражителя, в ответ на который развивается нейроэндокринная реакция, сопровождающаяся усилением секреции тропных гормонов передней доли гипофиза, а затем и кортикоидов коры надпочечников и тиреоидных гормонов щитовидной железы.

В настоящее время существуют исследования, свидетельствующие об изменении пищеварительной функции органов ЖКТ под влиянием либо экзогенных глюкокортикоидов, либо усиления их эндогенного синтеза в результате стрессорных воздействий (иммобилизация, гипо- и гипертермия, голод, АКТГ и др.) [26, 34]. Однако такие работы, как правило, проводились на очень молодых крысах в период молочного вскармливания и при переходе на твердую пищу и характеризовали адаптации ферментов ЖКТ в результате кратковременного введения кортикостероидов. В нашем эксперименте длительное содержание крыс в условиях постоянного освещения приводило к нарушению возрастных изменений активности пищеварительных ферментов в исследованных органах. Однако реакция пищеварительной системы на воздействие экстремального светового режима различалась в зависимости от того, в каком периоде онтогенеза начиналось его воздействие.

У крыс в группах LD/LL и LL отмечены взаимокомпенсаторные возрастные изменения между активностью амилазы и липазы в поджелудочной железе и тонком кишечнике (рис. 2). Указанные закономерности, по нашему мнению, могли являться следствием и быть связанными, во-первых, с изменением в потреблении энергетических субстратов внутренними органами и, во-вторых, с нарушением синтеза и секреции эпифизарного мелатонина. Было показано [35], что постоянное освещение подавляет распад углеводов в печени и стимулирует их использование в качестве предпочтительного энергетического субстрата в почках. Противоположный эффект наблюдался при имплантации мелатонина животным в этом световом режиме.

Крысы рождаются с относительно незрелой пищеварительной системой. Становление дефинитивного профиля пищеварительных ферментов происходит при переходе с молочного типа питания на смешанный [36, 37]. Если в условия постоянного освещения помещаются крысы, становление внутренних часов у которых завершено (21-й день постнатального онтогенеза), то угнетения амилалитической активности в поджелудочной железе не наблюдается [38]. До функционального созревания эпифиза у крыс циклические колебания мелатонина в крови определяются эпифизом матери [12]. На этапе эмбрионального развития информация о световых режимах передается плоду от беременной самки посредством мелатонина, проникающего через плацентарный барьер [39]. В период новорожденности, когда эпифиз функционирует еще слабо, сильное влияние оказывает мелатонин, который содержится в молоке матери [13].

В нашем исследовании влияние постоянного освещения проявлялось не сразу. В большинстве случаев эффекты этого светового режима были отмечены у взрослых 12-ти месячных животных. Так, крысы этого возраста, родившиеся от матерей в условиях стандартного освещения и перемещенных после рождения в постоян-

ное освещение (группа LD/LL), имели смещенный обмен в сторону протеолитического и углеводного — самая высокая общая протеолитическая и амилолитическая активность в тонком кишечнике (рис. 2). При этом энтеральная активность липазы была минимальна по сравнению с другими световыми режимами. Для крыс в LL группе наблюдалась сходная, но в меньшей степени выраженная зависимость. Экологические особенности вида накладывают определенные ограничения как на анатомическое строение, так и на особенности функционирования пищеварительной системы. У крыс, как и у человека, тонкий кишечник составляет около 80% от общей длины ЖКТ, а толстый — 18% [40]. В связи с этим вклад короткоцепочечных жирных кислот в основной метаболизм незначителен. Если у свиней он обеспечивает от 30 до 76% метаболических потребностей, то у крыс и людей — 5–9% [41]. Сдвиг в сторону липолитического обмена у крыс при постоянном освещении свидетельствует о существенной перестройке в работе пищеварительной системы. В этом световом режиме в отличие от LD у крыс на фоне снижения потребления корма и воды отмечается повышение эффективности усвоения питательных веществ и висцеральное ожирение [42]. На основании этих данных, а также принимая во внимание полученные нами результаты, можно предположить, что именно сдвиг в сторону липолиза способен приводить к усиленному ожирению за счет накопления висцерального жира.

Повышенная общая протеолитическая активность в поджелудочной железе 12-ти месячных крыс группы LL, и тонком кишечнике у животных того же возраста группы LD/LL (в норме этот показатель снижается) (рис. 2) может свидетельствовать о необходимости усиленного поглощения из пищи либо гликозильных аминокислот, либо триптофана, необходимого для синтеза мелатонина [43–45]. В последнем случае это является компенсаторной реакцией на дефицит мелатонина в организме вследствие содержания крыс в условиях постоянного освещения.

Эпифизарный мелатонин часто рассматривают в качестве эффективного панкреопротектора, предотвращающего развитие острого панкреатита и защищающего поджелудочную железу от негативного воздействия различных факторов. Эти эффекты проявляет не только гормон, но и его предшественник (L-триптофан) и метаболит (N1-ацетил-N1-формил-5-метоксикинурамин — АФМК). Их влияние связано прежде всего с антиоксидантным, иммуномодулирующим действием и способностью регулировать процесс апоптоза [46]. Кроме этого, показано, что внутрибрюшинное введение мелатонина или L-триптофана способствовало значительному и дозозависимому увеличению секреции поджелудочной амилазы в обычных условиях или после стимуляции секреции фермента путем отвода желчно-поджелудочного сока [47]. При этом L-триптофан менее эффективен, чем мелатонин, в качестве стимулятора экзокринной функции поджелудочной железы [48]. Механизм такого действия заключается в активации энтеропанкреатического рефлекса и повышении секреции холецистокинина с параллельным снижением концентрации ионов кальция [11, 49–51]. Эффекты индола также могут быть связаны со стимуляцией блуждающего нерва, поскольку двусторонняя ваготомия полностью угнетает вызванное мелатонином усиление секреции амилазы [50].

Таким образом, изменения активности пищеварительных ферментов у крыс в группах, длительное время находившихся в условиях постоянного освещения, были сходными и отличались только степенью выраженности и временными рамками наступления наблюдаемых перестроек. Большое количество отклонений от нормы (часть из которых может быть охарактеризована как взаимокompенсаторные), наблюдавшихся у крыс в группе LL, очевидно, связано с тем, что воздействие измененной световой среды опосредованное эффектом материнского влияния, началось значительно раньше, чем в группе LD/LL. Несмотря на значительные компенсаторные возможности и определенную функциональную “избыточность”

ферментов пищеварительной системы, отклонения уровня активности ферментов при постоянном освещении в полной мере не компенсировались, хотя это значимо и не отразилось на динамике роста животных.

### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания (№ 0221-2017-0052).

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность Е.Б. Свечкиной и А.В. Морозову за техническую помощь при сборе материала.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Anisimov V.N.* Light pollution, reproductive function and cancer risk. *Neuroendocrinol. Lett.* 21(1–2): 35–52. 2006.
2. *Simonneax V., Ribelayga C.* Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol. Rev.* 55(2): 325–395. 2003.
3. *Drago F., Macaudo S., Salehi S.* Small doses of melatonin increase intestinal motility in rats. *Dig. Dis. Sci.* 47(9): 1969–1974. 2002.
4. *Thor P.J., Krolczyk G., Gil K., Zurowski D., Nowak L.* Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J. Physiol. Pharmacol.* 58(6): 97–105. 2007.
5. *Bubenik G.A.* Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J. Physiol. Pharmacol.* 59(2): 33–51. 2008.
6. *Bubenik G.A.* Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig. Dis. Sci.* 47(10): 2336–2348. 2002.
7. *Chen C., Fichna J., Bashashati M., Li Y., Storr M.* Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World J. Gastroenterol.* 17(34): 3888–3898. 2011.
8. *Huether G., Messner M., Rodenbeck A., Hardeland R.* Effect of continuous melatonin infusions on steady-state plasma melatonin levels in rats under near physiological conditions. *J. Pineal Res.* 24(3): 146–151. 1998.
9. *Tan D.-X., Chen L., Poeggler B., Reiter R.* Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr. J.* 1: 57–60. 2007.
10. *Tan D.-X., Manchester L.C., Hardeland R., Lopez-Burillo S., Mayo J.C., Sainz R.M., Reiter R.J.* Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J. Pineal Res.* 34 (1): 75–78. 2003.
11. *Jaworek J., Nawrot-Porabka K., Leja-Szpak A., Bonior J., Szklarczyk J., Kot M., Konturek S.J., Pawlik W.W.* Melatonin as modulator of pancreatic enzyme secretion and pancreatoprotector. *J. Physiol. Pharmacol.* 58(6): 65–80. 2007.
12. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб. Наука. 2008. [*Anisimov V.N.* Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy stareniya [Molecular and physiological mechanisms of aging]. St. Petersburg. Nauka. 2008].
13. *Rowe A.S., Kennaway D.J.* Melatonin in rat milk and the likelihood of its role in postnatal maternal entrainment of rhythms. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 282(3): R797–R804. 2002.
14. *Stebelova K., Mach M., Herichova I., Ujhazy E., Zeman M.* Melatonin concentration in plasma, pineal gland and duodenum of pregnant rats and their fetuses after melatonin and phenytoin administration. *Acta Vet. Brno.* 75: 161–167. 2006.
15. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации. Под ред. Белоусова Ю.Б. М. 2005. [Eticheskaya ekspertiza biomedicinskih issledovanij. Prakticheskie rekomendacii [Ethical examination of biomedical research. Practical guidelines]. Red. Belousova Yu.B. Moscow. 2005].
16. *Anisimov V.N., Pliss G.B., Iogannsen M.G., Popovich I.G., Romanov K.P., Averyanova T.K.* Spontaneous tumors in outbred L10 rats. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 8(4): 254–262. 1989.
17. *Helander H.F.* Ultrastructure and function of gastric mucoid and zymogen cells in the rat during development. *Gastroenterology.* 56(1): 53–70. 1969.
18. *Дроздова Г.А., Фексон Э.Г.* Определение активности амилазы в биологических жидкостях. Лаб. дело. 3: 138–139. 1981. [*Drozhdova G.A., Fekson E.G.* Determination of amylase activity in biological fluids. *Laboratory work.* 3: 138–139. 1981. (In Russ.)].



19. Уголев А.М., Черняховская М.Ю. Определение заключительных стадий гидролиза триглицеридов. Исследование пищеварительного аппарата у человека. Л. Наука. 183–187. 1969. [Ugolev A.M., Chernyahovskaya M.Yu. Opredelenie zaklyuchitel'nykh stadij gidroliza trigliceridov. Issledovanie pishchevaritel'nogo apparata u cheloveka [Determination of the final stages of triglyceride hydrolysis. Study of the human digestive system]. Leningrad. Nauka. 183–187. 1969].
20. Рахимов К.Р., Демидова А.И., Салихов Г.А. Ферментативные системы полостного и мембранного гидролиза питательных веществ у растущих, взрослых и старых крыс. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 8: 998–1004. 1985. [Rakhimov K.R., Demidova A.I., Salikhov G.A. Enzymatic systems of cavitory and membrane hydrolysis of nutrients in growing, adult and old rats. *Physiol. J. USSR I.M. Sechenov*. 8: 998–1004. 1985. (In Russ.)].
21. Wang C.-S., Floyd R.A., Kloer H.U. Effects of aging on pancreatic lipolytic enzymes. *Pancreas*. 1: 438–442. 1986.
22. Уголев А.М., Егорова В.В., Иезуитова Н.Н., Тимофеева Н.М., Громова Л.В., Зарипов Б.З. Ферментативно-транспортные характеристики тонкой кишки крыс при старении. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 8: 29–37. 1992. [Ugolev A.M., Egorova V.V., Yezuitova N.N., Timofeeva N.M., Gromova L.V., Zaripov B.Z. Enzymatic-transport characteristics of the small intestine of rats during aging. *Physiol. J. I.M. Sechenov*. 8: 29–37. 1992. (In Russ.)].
23. Рахимов К.Р., Лиховид Л.В., Шиндер Д.А. Формирование ферментных систем начального и заключительного этапов гидролиза белков в постнатальном онтогенезе крыс. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 10: 127–132. 1991. [Rakhimov K.R., Likhovid L.V., Shinder D.A. Formation of enzyme systems of the initial and final stages of protein hydrolysis in the postnatal ontogenesis of rats. *Physiol. J. of the USSR. I.M. Sechenov*. 10: 127–132. 1991. (In Russ.)].
24. Elnif J., Buddington R.K., Hansen N.E., Sangild P.T. Cortisol increases the activities of intestinal apical membrane hydrolases and nutrient transporters before weaning in mink (*Mustela vison*). *J. Comp. Physiol. B*. 176(3): 233–241. 2006.
25. Tseng C.C., Johnson L.R. Role thyroxine in functional gastric development. *Am. J. Physiol.* 14: 111–116. 1986.
26. Tsuboi K.K., Kwong L.K., Fan Q., Thompson D.J., D'Harlingue A.E., Sunshine P. Effect of hydrocortisone on carbohydrase concentrations, *de novo* synthesis and turnover patterns in immature rat intestine. *Cell Biochem. Funct.* 2: 131–142. 1986.
27. Dullo P., Chaudhary R. Short review of reproductive physiology of melatonin. *Pak. J. Physiol.* 5: 46–48. 2009.
28. Claustrat B., Valatx J.L., Harthé C., Brun J. Effect of constant light on prolactin and corticosterone rhythms evaluated using a noninvasive urine sampling protocol in the rat. *Horm. Metab. Res.* 40(6): 398–403. 2008.
29. Scheving L.E., Pauly J.E. Effect of light on corticosterone levels in plasma of rats. *Am. J. Physiol.* 5: 1112–1117. 1966.
30. Tapia-Osorio A., Salgado-Delgado R., Angeles-Castellanos M., Escobar C. Disruption of circadian rhythms due to chronic constant light leads to depressive and anxiety-like behaviors in the rat. *Behav. Brain Res.* 252: 1–9. 2013.
31. Dönmez N., Karaca F., Belge F., Ateş C. T. The effects of melatonin application on some haematological parameters and thyroid hormones and testosterone in male goat's non-breeding season. *Vet. Arhiv.* 74(4): 281–287. 2004.
32. Pozo M.J., Gomez-Pinilla P.J., Camello-Almaraz C., Martin-Cano F.E., Pascua P., Rol M.A., Acuña-Castroviejo D., Camello P.J. Melatonin, a potential therapeutic agent for smooth muscle-related pathological conditions and aging. *Curr. Med. Chem.* 17: 4150–4165. 2010.
33. Wajs E., Lewiński A. Inhibitory influence of late afternoon melatonin injections and the counter-inhibitory action of melatonin-containing pellets on thyroid growth processes in male Wistar rats: Comparison with effects of other indole substances. *J. Pineal Res.* 13: 158–166. 1992.
34. Никитина А.А., Филаретова Л.П., Егорова В.В., Тимофеева Н.М. Активность пищеварительных ферментов в пищеварительных и непищеварительных органах при стрессорных воздействиях. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 5: 67–74. 1994. [Nikitina A.A., Filaretova L.P., Egorova V.V., Timofeeva N.M. Activity of digestive enzymes in the digestive and non-digestive organs under stress effects. *Physiol. J. I.M. Sechenov*. 5: 67–74. 1994. (In Russ.)].
35. Mustonen A.-M., Nieminen P., Hyyvärinen H. Effects of continuous light and melatonin treatment on energy metabolism of the rat. *J. Endocrinol. Invest.* 25(8): 716–723. 2002.
36. Puiman P., Stoll B. Animal models to study neonatal nutrition in humans. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 11(5): 601–606. 2008.
37. Sangild P.T., Thymann T., Schmidt M., Stoll B., Burrin D.G., Buddington R.K. The preterm pig as a model in pediatric gastroenterology. *J. Anim. Sci.* 91: 4713–4729. 2013.
38. Свечкина Е.Б., Тютюнник Н.Н., Виноградова И.А. Влияние световых режимов, мелатонина и эпیتالона на активность панкреатической и кишечной амилаз у крыс разного возраста. Успехи геронтологии. 19: 66–71. 2006. [Svechkina E.B., Tyutyunnik N.N., Vinogradova I.A. Effect of light regimes, melatonin and epitalon on the activity of pancreatic and intestinal amylases in rats of different ages. *Advances in gerontology*. 19: 66–71. 2006. (In Russ.)].

39. Reppert S.M., Weaver D.R., Rivkees S.A. Prenatal function and entrainment of a circadian clock. *Res. Perinat. Med.* 9: 25–44. 1989.
40. DeSesso J.M., Jacobson C.F. Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats. *Food Chem. Toxicol.* 39(3): 209–228. 2001.
41. Bugaut M. Occurrence, absorption and metabolism of short chain fatty acids in the digestive tract of mammals. *Comp. Biochem. Physiol. B.* 86(3): 439–472. 1987.
42. Wideman C.H., Murphy H.M. Constant light induces alterations in melatonin levels, food intake, feed efficiency, visceral adiposity, and circadian rhythms in rats. *Nutr. Neurosci.* 12(5): 233–240. 2009.
43. Bubenik G.A., Pang S.F., Cockshut J.R., Smith P.S., Grovum L.W., Friendship R.M., Hacker R.R. Circadian variation of portal, arterial and venous blood levels of melatonin in pigs and its relationship to food intake and sleep. *J. Pineal Res.* 28(1): 9–15. 2000.
44. Huether G., Poeggeler B., Reimer A., George A. Effect of tryptophan administration on circulating melatonin levels in chicks and rats: evidence for stimulation of melatonin synthesis and release in the gastrointestinal tract. *Life Sci.* 51(12): 945–953. 1992.
45. Yaga K., Reiter R.J., Richardson B.A. Tryptophan loading increases daytime serum melatonin levels in intact and pinealectomized rats. *Life Sci.* 52(14): 1231–1238. 1993.
46. Jaworek J., Leja-Szpak A., Nawrot-Porabka K., Szklarczyk J., Kot M., Pierzchalski P., Górska M., Ceranowicz P., Warzecha Z., Dembinski A., Bonior J. Effects of melatonin and its analogues on pancreatic inflammation, enzyme secretion and tumorigenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 18(5): 1014. 2017.
47. Jaworek J., Nawrot-Porabka K., Konturek S.J., Leja-Szpak A., Thor P., Pawlik W.W. Melatonin and its precursor L-tryptophan: Influence on pancreatic amylase secretion *in vivo* and *in vitro*. *J. Pineal Res.* 36(3): 155–164. 2004.
48. Sadek A.S., Khattab R.T. The protective role of melatonin on L-arginine-induced acute pancreatitis in adult male albino rats. *Folia Morphol. (Warsz.)* 76(1): 66–73. 2017.
49. Gonzalez A., Santofimia-Castano P., Salido G. M. Melatonin, mitochondria, and Ca<sup>2+</sup> homeostasis in the exocrine pancreas: an overview. *Turk. J. Biol.* 39(6): 801–812. 2015.
50. Nawrot-Porabka K., Jaworek J., Leja-Szpak A., Szklarczyk J., Kot M., Mitis-Musioł M., Konturek S.J., Pawlik W.W. Involvement of vagal nerves in the pancreatostimulatory effects of luminal melatonin, or its precursor L-tryptophan. Study in the rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 58(6): 81–95. 2007.
51. Santofimia-Castaño P., Ruy D.C., Salido G.M., González A. Melatonin modulates Ca<sup>2+</sup> mobilization and amylase release in response to cholecystokinin octapeptide in mouse pancreatic acinar cells. *J. Physiol. Biochem.* 69(4): 897–908. 2013.

### The Reorganization of the Digestive Function of the Rats Caused by Prolonged Constant Lighting

E. A. Khizhkin<sup>a, b, \*</sup>, V. A. Ilyukha<sup>a</sup>, I. A. Vinogradova<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia*

<sup>b</sup>*Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia*

\*e-mail: hizhkin84@mail.ru

**Abstract**—We studied the effect of continuous lighting on the age-related changes in digestive enzymes activity in the pancreas and small intestine mucosa in growing male rats. Changes in digestive enzymes activity in rats kept in constant light conditions for a long time were similar but differed only in the degree of expression and the time frame for the onset of the observed rearrangements. In most cases, the effects of continuous illumination were observed in 12-month-old animals. Rats of this age in the experimental groups had a shifted metabolism towards the proteolytic and carbohydrate. At the same time, the activity of lipase in the small intestine was low compared to control animals. Deviations in the level of activity of the studied gastrointestinal enzymes under constant lighting did not have a significant effect on the growth dynamic of animals.

**Keywords:** amylase, lipase, total proteolytic activity, gastrointestinal tract, constant lighting, rats, ontogeny