

А.Е.Есенбекова* , Н.Т. Аблайханова , А.Дүйсенбек , А.А. Беисова ,
З.Б. Есимсиитова , А.М.Мухитдинов , А.Қ.Төлеубекова ,
З.М.Кенжегараева , Ж.С.Тилеубаева 

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

*e-mail: arailymyessenbekova@gmail.com

ЕКІНШІ ТИПТІ ҚАНТ ДИАБЕТІ КЕЗІНДЕГІ ГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ ЖӘНЕ БИОХИМИЯЛЫҚ ҚАН КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ МЕЛАТОНИННІҢ ӘСЕРІН ЗЕРТТЕУ

Қысқартулар

ДДСҮ- Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы, 2ТҚД, МТ- Мелатонин;

Бұл мақалада мелатониннің эксперименталды екінші типті қант диабетіне шалдыққан жануарлардың гематологиялық және биохимиялық көрсеткіштеріндегі өзгерістеріне әсері қарастырылған. Мелатонин циркадтық ырғақтардың тұрақтылығын қамтамасыз етуімен қоса глюкоза алмасуының маңызды реттеушісі ретінде де анықталды. Бұл жұмыста тәуліктік ырғақтар, метаболизмді бақылау және оның бұзылуының гомеостазға әсері туралы білімді жетілдіріп, сонымен қатар эпифиздің түнгі гормоны мелатониннің қант диабетінің алдын алу және емдеу үшін әлеуетті емдік препарат ретінде маңыздылығы атап өтілді. Осылайша, бұл зерттеудің мақсаты стрептозоцин арқылы екінші типті қант диабетіне шалдыққан жануарлардың гематологиялық және биохимиялық көрсеткіштеріндегі өзгерістерді анықтап, жалпы нәруыз мөлшерінің және электролиттердің сандық анализі және сарысу құрамындағы нәруыздың мөлшері, өзгерісіне мелатонин гормонының әсері анықталды. Екінші типті қант диабетінен туындаған өзгерістерге қарсы мелатониннің ықтимал қорғаныс әсерін жалпы қан профилінде зерттелді. Индукция қандағы глюкоза мен сарысудағы қант деңгейін бағалау арқылы расталды. I – негізгі топ: 1. Бақылау жануарлары (БЖ), 2-бақылау тобында 5 мг/кг мелатонин қабылдаған жануарлар (БЖ+МТ (5 мг/кг)), 3- бақылау тобында 10 мг/кг мелатонин қабылдаған жануарлар (БЖ+МТ (10 мг/кг)). Тәжірбиелік топтағы егеуқұйрықтарға 0,1 М цитратты буферде (рН-7,4). 1 мг-нан стрептозоцин екпесін 7 күн бойы құрсақішілік енгізу арқылы қант диабетіне шалдықтыру шарасы жүргізілді. Стрептозоцинмен 2 типі қант диабеті индукцияланған 24 егеуқұйрықтан тұратын II-ші негізгі топты келесі кіші топтарға бөлініп, әртүрлі терапевтік процедуралар жасалды, яғни 4 топ – 2 типті қант диабеті тудырылған жануарлар (2ТҚД) диабеттік бақылау қызметін атқарды, 5 топ – 2 типті қант диабеті тудырылған және мелатонин қабылдаған топ (2ТҚД + МТ (5 мг/кг)), мелатониннің аз концентрациясымен, 6 топ – 2-типті қант диабеті тудырылған және мелатонин қабылдаған топ (2ТҚД+ МТ (10 мг/кг)), мелатониннің жоғары концентрациясымен емделген топтар қолданылды. Қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтардың гематологиялық және биохимиялық көрсеткіштерде ауытқуды көрсетті. Дегенмен, мелатонинді енгізу гематологиялық және биохимиялық көрсеткіштерде оң өзгерістерге әкелгендіктері анықталды.

Түйін сөздер: Мелатонин, гематология, екінші типті қант диабеті, циркадтық ырғақтар глюкоза, гемоглобин, эритроциттер, лейкоциттер.

А.Е. Есенбекова*, Н.Т. Аблайханова, А. Дүйсенбек, А.А. Беисова, З.Б. Есимсиитова,
А.М. Мухитдинов, А.Қ. Төлеубекова, З.М. Кенжегараева, Ж.С. Тилеубаева

Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

*e-mail: arailymyessenbekova@gmail.com

Исследование влияния мелатонина на гематологические и биохимические показатели крови животных с сд 2 типа

В данной статье описано влияние мелатонина на изменения гематологических и биохимических показателей в экспериментальной группе животных с сахарным диабетом 2 типа. Это исследование расширило наши знания о влиянии метаболических нарушений на циркадные

ритмы, о метаболическом контроле и гомеостазе, а также предположило, важность использования ночного пинеального гормона мелатонина в качестве потенциального терапевтического средства для профилактики и лечения диабета. Поэтому целью настоящего исследования было изучение изменений гематологических и биохимических показателей у животных с сахарным диабетом 2 типа с использованием стрептозоцина, а также изучение влияния гормона мелатонина на количественный анализ общего белка и электролитов, в том числе на изменение белка в сыворотке крови. Возможное защитное действие мелатонина на изменения, вызванные сахарным диабетом 2 типа, было изучено в общем профиле крови. Индукция была подтверждена оценкой уровня глюкозы в крови и уровня сахара в сыворотке. I-основная группа: 1 – контрольные животные (КЖ), 2 – контрольная группа животные, получавшие 5 мг/кг мелатонина (КЖ+МТ (5 мг/кг)), 3 – контрольная группа животные, получавшие 10 мг/кг мелатонина (КЖ+МТ (10 мг/кг)). Крысам экспериментальной группы в 0,1 М цитратном буфере (pH-7,4) в течение 7 дней проводилась внутривенная инъекция стрептокозина по 1 мг. Основную группу II из 24 крыс с индуцированным стрептоцином диабетом 2 типа разделили на следующие под группы и подвергли различным лечебным процедурам. Таким образом, группа 4 – животные с индуцированным сахарным диабетом 2-го типа (СД2Т) служили диабетическим контролем, а группа 5 – животные с индуцированным сахарным диабетом 2-го типа, получавшие мелатонин низкой концентрации (СД2Т+МТ (5 мг/кг)), группа 6 – диабет индуцированные животные, получавшие мелатонин высокой концентрации (DM2Т+МТ(10 мг/кг)). У крыс с сахарным диабетом выявлены аномальные гематологические и биохимические показатели. Однако было обнаружено, что введение мелатонина приводит к положительным изменениям гематологических и биохимических показателей.

Ключевые слова: Мелатонин, гематология, диабет второго типа, циркадные ритмы, глюкоза, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты.

A.Y. Yessenbekova*, N.T. Ablakhanova, A.A. Duisenbek, A.Beissova, Z.B. Yessimsiitova,
A.M.Mukhitdinov, A.K.Toleubekova, Z.M.Kenzhegaraeva, Zh.S.Tileubayeva

Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

*e-mail: arailmyessenbekova@gmail.com

Investigation of the effect of melatonin on hematological and biochemical blood parameters of animals with type 2 diabetes

This article describes the effect of melatonin on changes in hematological and biochemical parameters in an experimental group of animals with type 2 diabetes. This study expands our knowledge of the impact of metabolic disorders on circadian rhythms, metabolic control, and homeostasis, and uses the nocturnal pineal hormone melatonin as a potential therapeutic agent for the prevention and treatment of diabetes. Therefore, the purpose of this study was to study changes in hematological and biochemical parameters in animals with type 2 diabetes mellitus using streptozocin, as well as to study the effect of the hormone melatonin on the quantitative analysis of total protein and electrolytes, including changes in protein in blood serum. The possible protective effect of melatonin on changes caused by type 2 diabetes mellitus has been studied in the general blood profile. An assessment of blood glucose and serum sugar levels confirmed the induction. I-main group: 1 – control animals (CA), 2 – control group animals are receiving 5 mg/kg of melatonin (CA + MT (5 mg/ kg)), 3 – control group animals are receiving 10 mg/kg of melatonin (CA + MT (10 mg/kg)). The experimental group of rats received an intravenous injection of streptozocin 1 mg in 0.1 M citrate buffer (pH-7.4) for 7 days. The leading group II of 24 rats with streptozocin-induced type 2 diabetes was divided into subgroups and subjected to various therapeutic procedures. Thus, group 4 – animals with induced type 2 diabetes mellitus (DM2T) served as diabetic control, and group 5 – animals with induced type 2 diabetes mellitus receiving low-concentration melatonin (DM2T+MT (5 mg/kg)), group 6 – diabetes-induced animals receiving high-concentration melatonin (DM2T+MT (10 mg/kg)). Abnormal hematological and biochemical parameters were detected in rats with diabetes mellitus. However, it was found that the introduction of melatonin leads to positive changes in hematological and biochemical parameters.

Key words: Melatonin, hematology, type II diabetes, circadian rhythms, glucose, hemoglobin, erythrocytes, leukocytes.

Кіріспе

Қант диабетінің таралуы бүкіл әлемде жоғары қарқынмен өсуде. ДДСҰ мәліметі бойынша, қант диабеті 2030 жылға қарай

өлім-жітім себептерінің арасында жетінші орын алады. Қант диабеті түрлерінің ішінде 2 типті қант диабеті (2ТҚД) қант диабеті жағдайларының 90%-дан астамын құрайды және гипергликемиямен, нысана тіндердегі

инсулинге төзімділікпен, семіздік, жүрек-қан тамырлары қаупі, бүйрек жеткіліксіздігі және ретинопатияны қоса алғанда, бірқатар жүретін аурулармен сипатталады [1].

2 типті қант диабеті-қандағы глюкозаның қалыптан тыс жоғарылауымен немесе инсулин секрециясының төмендеуімен, сондай-ақ екеуімен де сипатталатын метаболикалық бұзылыс [2]. Қандағы глюкозаның ұзақ уақыт бойы жоғарылауы С протеинкиназасының белсендірілуіне әкеледі, ақуыздар мен липидтердің гликациясын арттырады және сорбитолдың түзілу жылдамдығын арттырады. Ақуыздардың гликациясы ферменттердің әсерін өзгертеді, дегенмен, сорбитол зиянды гиперосмолярлықты тудырады [3]. Созылмалы гипергликемия нейропатияны, ретинопатияны, нефропатияны, бауыр ауруларын және жүрек-қан тамырлары мен әртүрлі органдардың құрылымы мен қызметінің бұзылыстарын тудырып, өлімге әкелетін теріс әсерлер көрсетеді [4].

Глюкозаны алу мен қолдануда тіндердің қабілетін төмендету, гипергликемия дамиды – жоғары плазмалық қант, бос май қышқылдары мен аминокышқылдардан энергия алудың балама әдістері белсендіріледі. Гипергликемияны өтеу үшін ағза бүйрек арқылы артық глюкозаны жояды. Зәрдегі мөлшері артады, гликозурия дамиды. Биологиялық сұйықтардағы қанттың жоғары концентрациясы осмотық қысымның жоғарылауына әкеледі, бұл полиурияны тудырады – сұйықтықтың және тұздың жоғалуы кезінде артық зәр шығару, сусыздандыруға және су электролитінің тепе-теңсіздігіне алып келеді. Бұл механизмдер қант диабетінің белгілерінің басым бөлігін құрайды – күшті шөлділік, құрғақ тері, әлсіздік, аритмия. Диагностика зертханалық нәтижелер негізінде белгіленеді.

2 типті қант диабетінде жасушалар инсулинге дұрыс жауап бермейді, бұл инсулинге төзімділікті тудырады. Ұйқы безі инсулинді әлі де шығарады, алайда ол инсулинді жеткіліксіз етеді немесе дене оны тиімді қолданбайды. Сондықтан қандағы глюкозаның деңгейі жоғарылайды. Инсулинге төзімділіктің алғашқы кезеңдері предиабет деп аталады және ақыр соңында 2 типті қант диабетіне айналуы мүмкін.

Мелатонин-бұл негізінен эпифиз безі шығаратын айналмалы гормон. Ол маусымдық және циркадиялық ырғақтарды реттеуші ретінде танымал, оның деңгейі түнде жоғары және күндіз төмен. Инсулин деңгейі мелатонинге тәуелді синхрондау арқылы күн мен түннің

өзгеруіне бейімделеді. Бұл реттеуді мелатониннің инсулиннің шығарылуына ингибиторлық әсерімен түсіндіруге болады. Мелатонин қант диабетіне және онымен байланысты метаболикалық бұзылуларға инсулин секрециясын реттеу арқылы ғана емес, сонымен қатар оттегінің белсенді түрлерінен қорғауды қамтамасыз ету арқылы әсер етуі мүмкін, өйткені ұйқы безінің β -жасушалары тотығу стрессіне өте сезімтал, антиоксиданттық қабілеті төмен. Бұл жағдайда ағза мелатониннің әсеріне сезімтал болуы мүмкін, бұл инсулин секрециясының бұзылуына әкеледі. Мелатонинді индолеаминмен (N-ацетил-5-метокситриптами) өндіру, негізінен сүтқоректілердің эпифиз пинеалоциттерінен ритмикалық түрде синтезделетін және бөлінетін жергілікті нейрогормон болып табылады деп болжанады [5]. Мелатонин қараңғы уақытта көп мөлшерде синтезделеді, ал оның синтезі мен секрециясы күндізгі уақытта төмендейді. Мелатонин негізінен эпифиз арқылы синтезделеді, дегенмен, өндірістің 25% – ы эпифизден тыс жерлерде болады [6]. Мелатонин бірнеше физиологиялық процестерде, соның ішінде көбеюді реттеуде [7], циркадиялық ритмдерде [8] маңызды рөл атқаратыны дәлелденген.

Мелатонин мен инсулин секрециясының тәуліктік ырғағындағы айқын айырмашылық осы гормондардың биологиялық функцияларындағы айырмашылықтарға байланысты. Мелатониннен айырмашылығы, адамда инсулиннің минималды деңгейі түнде байқалады, өйткені инсулиннің тамақтан кейінгі метаболизмді бақылаудағы негізгі қызметі түнде жүзеге асырылмауы керек. Тамақ пен тәулік уақытының қалыпты арақатынасының бұзылуы, әдеттегі тамақтанудың 12 сағатқа ауысуы еріктілерде инсулин өндірісінің жоғарылауымен бірге жүретіні көрсетілген. Мелатонин метаболикалық процестердің түнгі кезеңмен, адамда аштыққа бағдарланған уақытпен әрекет етеді және инсулин секрециясын баяулатуы мүмкін [9]. Егеуқұйрықтар мен тышқандардағы ұйқы безі аралдарында МТ-1 және МТ-2-мелатонин рецепторларының экспрессиясы анықталды [10]. МТ2-рецепторлар ұйқы безі аралдарында экспрессияланады, бірақ МТ1-рецептор аз дәрежеде экспрессияланады. МТ1-рецепторлардың экспрессиясы негізінен α -жасушаларға тән, МТ2-рецепторлар β -жасушаларда кездеседі. *In vitro* эксперименттер мелатониннің β -жасушаларында, тышқан инсулинома жасушаларында (MIN-6) және егеуқұйрықтарда (INS-

1) инсулин секрециясына тежегіш әсерін көрсетеді.

Алайда, тұтас ағзада мелатониннің әсері айқын болмауы мүмкін. Мелатонин перфузияланған аралшықтарда глюкагонның да, инсулиннің де секрециясын ынталандыратыны көрсетілген [11-12]. ob/ob тышқандарының ұйқыбезі аралшықтарында инсулин секрециясына мелатониннің әсері жоқ екендігі хабарланды (семіздік және 2 типті қант диабеті (2ТҚД) моделі) [13]. Мелатонин әсерінің көптүрлілігі сигнал беру жолдарының әртүрлілігімен түсіндіріледі, сигнал беру жоларының әсерлері арқылы жүзеге асырылады. Мелатониннің инсулин өндірісіне тежегіш әсері цАМФ және цГМФ-тәуелді жолдардың тежелуімен байланысты, ал ынталандырушы әсер G(q) ақуыздары, фосфолипаза C және инозитол фосфат арқылы жүзеге асырылады.

Эпифизі жойылған жануарларда инсулин секрециясы мен глюкоза гомеостазындағы өзгерістер анықталды. Егеуқұйрықтардағы пинеалэктомия бауырдың инсулинге төзімділігіне, глюконеогенездің белсендірілуіне және түнде гликемия деңгейінің жоғарылауына әкелетіні көрсетілген [14]. Глюкозамен ынталандырылған инсулин секрециясының жоғарылауы және оның аймақтарының амплитудасының бұзылуы пинеалэктомиядан өткен егеуқұйрықтардың β -жасушаларында анықталды [15]. 2ТҚД моделі бар егеуқұйрықтардағы эпифизді жою гиперинсулинемияға және бауырда триглицеридтердің жиналуына әкеледі [16]. Аналық мелатонин жатырышілік кезеңде энергия алмасуының циркадиялық ритмдерінің бағдарламалай алады деген болжам бар. Пинеалэктомиядан өткен егеуқұйрықтардың ұрпақтарында глюкозамен ынталандырылған инсулин секрециясының, бауырдың инсулинге төзімділігінің төмендеуі және соның салдарынан күндізгі жарық кезеңінің соңында глюкозаға төзімділіктің бұзылуы анықталды [17].

Артериялық гипертензиямен ауыратын науқастарда түнгі мелатонин секрециясының төмендеуі аш қарынға инсулин деңгейінің жоғарылауымен және Нопа инсулинге төзімділік индексімен байланысты. Осылайша, мелатонин төмен секреция мен жоғары жағдайда энергия алмасуының оңтайлы режимін құруға ықпал етуі мүмкін.

In vivo және in vitro тәжірибелері мелатониннің дене салмағы мен адипоциттерден бөлінетін лептиннің мөлшерін реттеу ар-

қылы энергетикалық гомеостазда да маңызды рөл атқаратынын көрсетті [18]. Эпифизі эктомизирленген егеуқұйрықтардың мелатонин гормоны жеткіліксіздігінен олардың ағзасының глюкозаға төзімділігі төмендейді, глюконеогенездің циркадтық деңгейі тұрақтылығы бұзылады сондықтан түнгі уақытта глюкоза деңгейінің жоғарылауы байқалады [19]. Сонымен қатар, мелатонинді тұрақты беру эпифиз безі бар егеуқұйрықтарда глюкоза гомеостазын реттеп қана қоймай сонымен қатар диеталық тағамдар берген инсулинге сезімталдығы бұзылған егеуқұйрықтарға да оңтайлы әсер етеді [20].

Соңғы жылдары тәуліктік ырғақтардың бұзылуы (ұйқы, ояу режимінің, тамақ қабылдау, аштық циклдерінің өзгеруіне байланысты) қант диабетінің дамуымен тығыз байланысты болды. Бұл жұмыста тәуліктік ырғақтар, метаболизмді бақылау және оның бұзылуының гомеостазға әсері туралы білімді жетілдіріп, сонымен қатар эпифиздің түнгі гормоны мелатониннің қант диабетінің алдын алу және емдеу үшін әлеуетті емдік препарат ретінде маңыздылығы атап өтілді. Бұл мақалада зерттеу жұмысының мақсаты стрептозоцин арқылы екінші типті қант диабетіне шалдыққан жануарлардың гематологиялық және биохимиялық көрсеткіштеріндегі өзгерістерді анықтап, жалпы нәруыз мөлшерінің және электролиттердің сандық анализі және сарысу құрамындағы нәруыздың мөлшері, өзгерісіне мелатонин гормонының әсері анықтау.

Зерттеу материалдары мен әдістері

2.1 Зерттеу материалдары

Тәжірбиеге ҚазҰУ-нің биология және биотехнология факультетінің виварийінде көбейтілген, салмақтары 220-350 г. 48 лабораториялық ақ аталық егеуқұйрықтар (n = 48) пайдаланылып, оларды негізгі екі топқа бөліп қарастырылды. I – негізгі топ: 1. Бақылау жануарлары (БЖ), 2-бақылау тобында 5 мг/кг мелатонин қабылдаған жануарлар (БЖ+МТ (5 мг/кг)), 3-бақылау тобында 10 мг/кг мелатонин қабылдаған жануарлар (БЖ+МТ (10 мг/кг)). Тәжірбиелік топтағы егеуқұйрықтарға 0,1 М цитратты буферде (рН-7,4). 1 мг-нан стрептозоцин екпесін 7 күн бойы құрсақішілік енгізу арқылы арқылы қант диабетіне шалдықтыру шарасы жүргізілді. Стрептозоцинмен индукцияланған қант диабетімен ауыратын 24 егеуқұйрықтан тұратын II-ші негізгі топты келесі кіші топтарға бөлініп, әртүрлі терапевтік процедуралар жасалды,

яғни 4 – топ 2-типті қант диабеті тудырылған жануарлар (2ТҚД) диабеттік бақылау қызметін атқарды, 5 – топ 2-типті қант диабеті тудырылған және мелатониннің аз концентрациясымен (2ТҚД + МТ (5 мг/кг)), 6- топ 2-типті қант диабеті тудырылған және мелатониннің жоғары концентрациясымен емделген топтарға (2ТҚД+МТ (10 мг/кг)) жүргізілді. Әр тәжірибелік топта кемінде сегіз егеуқұйрық, барлық жануарлар 21-23°C температурада, стандартты полипропилен торларында ұсталды және оларға стандартты зертханалық тамақ пен таза су берілді. Мелатонин 100% этил спиртіне ерітіліп, 100 мг суға 10 мг мелатонин қатынасында берілді. Егеуқұйрықтарды эфир ерітіндісімен жансыздандырып, қан үлгілері EDTA түтіктерде мойын және құйрық венасынан алынды. Сарысулар 15 минут бойы 3000 айн/мин центрифугалаудан кейін бөлініп, биохимиялық анықтау үшін 20°C температурада сақталды.

Қант диабеті анықталғаннан кейін қандағы глюкоза деңгейі өлшенді. Егер қан құрамындағы глюкозаның деңгейі 250 мг/дл-ке жетсе қант диабеті болып есептеледі (1 сурет). Барлық эксперименттік топтар эксперименттік жоспарға сәйкес аталды және нөмірленді.

2.1. Қанның гематологиялық көрсеткіштерін зерттеу әдістері

Қанның гематологиялық көрсеткіштерін бағалау үшін автоматты ветеринариялық гематологиялық анализаторы Abacus Junior Vet (Австрия) және глюкозаны өлшеу үшін глюкометр Element (Корея) қолданылып, қанның қызыл клеткаларынан лейкоциттердің жалпы саны, эритроциттердің жалпы саны, гемоглобин концентрациясы, гематокрит көрсеткіші (%), тромбоциттердің жалпы саны, гранулоциттер, лимфоциттер, моноцит көрсеткіштері алынды.

2.2. Қанның биохимиялық көрсеткіштерін зерттеу әдістері

Биохимиялық көрсеткіштерді талдау Dimension Xpand Siemens (Германия) автоматты ветеринариялық биохимиялық анализаторында жүргізілді, қан сарысуынан жалпы нәруыз, альбумин, несепнәр, креатинин, АлАТ, АсАТ, холестерин, жалпы билирубин, триглицерид, натрий, глобулин мөлшері және микро- және макроэлемент деңгейі анықталды.

Жануарларға жасалған барлық іс-шаралар «Эксперименттік жануарларға жұмыс жүргізу

биоэтика ережесі» бойынша қатаң түрде сақталып іске асырылды.

Тәжірибеден кейін өмір сүруге қабілетсіз жануар «Жануарлардың эвтаназиясының этикалық ережесінің» нысанына сәйкес дер кезінде эвтаназациялауға ұшыратылды.

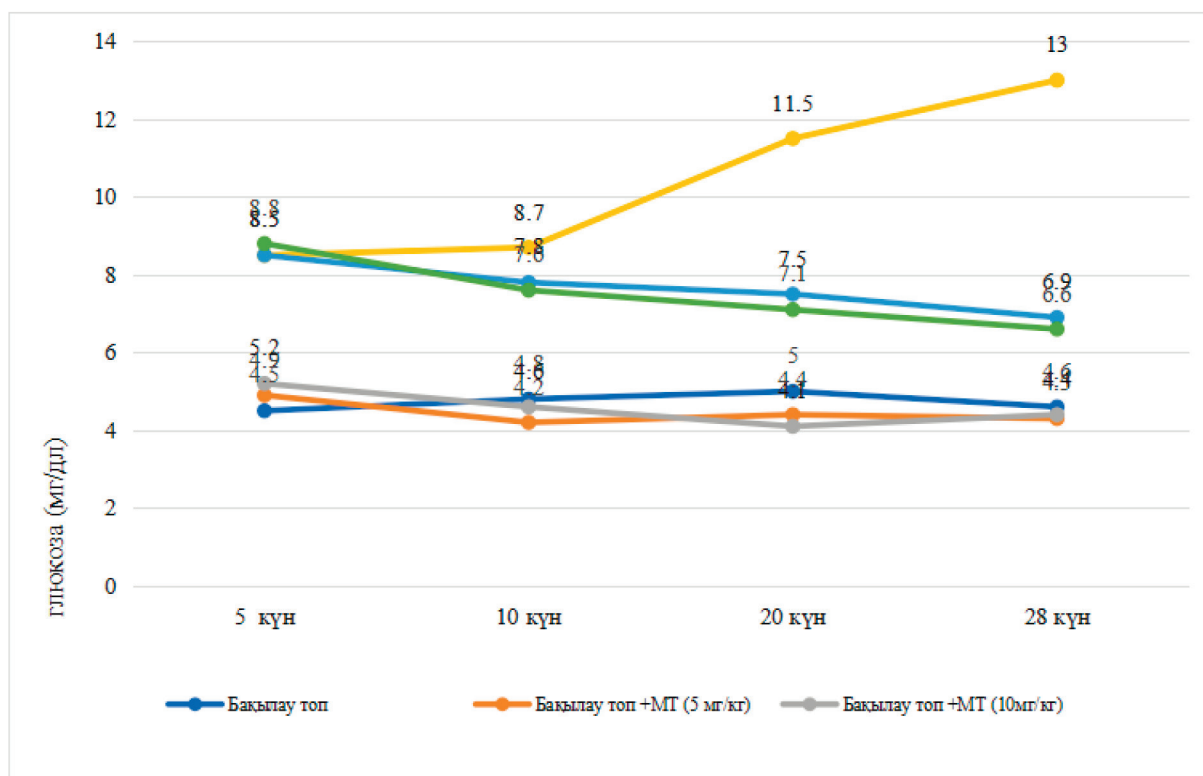
Биологиялық қалдықтарды жою, тірі организмдермен және биологиялық тіндермен (материалдармен) жасалған эксперименттер нәтижесінде жанбайтын бейорганикалық қалдық пайда болғанға дейін өзге де қолжетімді техникалық әдістермен көзделген арнайы қондырғы инсинераторда жағу әдісімен жүзеге асырылды.

Қайта өңдеу – бұл Қазақстан Республикасының ветеринариялық санитариялық сақтаушылығы үшін, дұрыс орындалуы қажет шарт болып табылатын бірқатар іс-шаралар сериясы.

Нәтижелерді статистикалық өңдеу MS offis Excel 2007 бағдарламасының көмегімен жүргізілді. Орташа, квадраттық және стандартты ауытқулар, орташа және пайыздық айырмашылықтар анықталды. Фишер-Стьюдент критерийін қолдана отырып, салыстырылған топтардың көрсеткіштері арасындағы айырмашылықтың дұрыстығын анықтаған кезде және өзгерістер $p \leq 0,05$ кезінде дұрыс деп саналды

Зерттеу нәтижелері және оларды талдау

Екінші типті қант диабеті бар егеуқұйрықтарда қант диабеті индукциясынан кейін 15-20 күннен кейін глюкоза деңгейінің айтарлықтай жоғарылауын көрсетті, бұл бақылау егеуқұйрықтарымен салыстырғанда гипергликемияның дамуын көрсетеді. Глюкоза жоғарылағаннан кейін мелатонин қабылдаған топта мелатониннің апта сайынғы қандағы глюкоза көрсеткіштері бойынша өзгерістер байқалды. МТ- мен емделген диабеттік егеуқұйрықтарды емделмеген диабеттік егеуқұйрықтармен салыстырғанда қандағы глюкоза деңгейлерінің жоғарылауына айтарлықтай кедергі келтірді, бірақ деңгейлер әлі де бақылау тобына қарағанда жоғары болды. Ал қалыпты жағдайда (5 мг/кг, 10 мг/кг) МТ қабылдаған егеуқұйрық топтарын бақылау тобымен салыстырғанда глюкоза деңгейлері өзгерген жоқ.



1-сурет – Диабеттік егеуқұйрық үлгісіндегі экзогендік мелатониннің апта сайынғы қандағы глюкоза деңгейіне әсері

Қант диабетіне шалдыққан жануарларда тек глюкоза көрсеткіші ғана емес, мінез-құлықтарында да өзгерістер анықталды. Жануарларда агрессия байқалды, ал ішкі

құрылысында бүйрек, бауырда май жиналғанын анықтадық. Бұл өзгерістер орын алған глюкоза мөлшерлерін төмендегі суреттен көре аламыз (1 сурет).

1-кесте – Тәжірбиелік топтардағы гематологиялық көрсеткіштер

Көрсеткіштер	Бакылау топ (n = 8)	Бакылау топ+ МТ(5 мг/кг) (n = 8)	Бакылау топ+ МТ(10 мг/кг) (n = 8)	2 тип қант диабеті (n = 8)	ҚД2Т+МТ (5 мг/кг) (n = 8)	ҚД2Т+МТ (10 мг/кг) (n = 8)
Лейкоцит x 10 ⁹ /л	3,7 ± 0,4	4,1 ± 0,8	3,5 ± 0,15	13,1 ± 0,1***	9,2 ± 0,19	8,5 ± 0,3**
Лимфоцит (%)	70,2 ± 0,22	69,1 ± 0,2	69,8 ± 0,38	48,9 ± 0,24	51,3 ± 0,72	60,2 ± 0,20*
Гранулоцит (%)	7,9 ± 0,8	8,2 ± 0,38	8,5 ± 0,7	39,5 ± 0,4	35,6 ± 0,37	30,3 ± 0,26
Моноцит (%)	2,5 ± 0,28	2,9 ± 0,5	3,1 ± 0,13	11 ± 0,71*	9,7 ± 0,23	10,3 ± 0,08
Эритроцит x 10 ⁹ /л	5,65 ± 0,3	6,42 ± 0,27	7,3 ± 0,41	8,3 ± 0,43**	7,8 ± 0,40*	7,4 ± 0,4
Гемоглобин (г/л)	130,1 ± 0,20	131 ± 0,12	130 ± 0,27	136 ± 0,27	132 ± 0,3	127 ± 0,21
Гематокрит (%)	38 ± 0,3	36 ± 0,3	35 ± 0,21	43 ± 0,49	40,2 ± 0,7	39,9 ± 0,3
Тромбоцит x 10 ⁹ /л	462 ± 1,27	460 ± 1,36	458 ± 1,26	520 ± 1,07*	473 ± 1,32	460 ± 1,72*

Ескерту: *- P≤0,05; ** – P≤0,01; *** – P≤0,001

Қан параметрлерін зерттеу денсаулық жағдайын бағалаудың кең таралған, сонымен қатар негізгі дәл медициналық құралы болып табылады [25]. Олқанның әртүрлі компоненттерінің функцияларын егжей-тегжейлі сипаттайды [26]. Эритроциттер (RBCs), гемоглобин (Hb), гематокрит (HCT), қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтарда айтарлықтай жоғарылағанын көрсетті. Алайда, 5 мг/кг, 10 мг/кг мелатонинмен емдеу барлық төмендеген көрсеткіштердің айтарлықтай қалпына келуін көрсетті. Сонымен қатар тромбоциттер, лейкоциттер және гранулоцит қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтарда айтарлықтай жоғарылағанын көрсетті. Мелатонинді экзогендік енгізу лимфоциттердің, тромбоциттердің, лейкоциттердің және гранулоциттердің бақылау деңгейіне қатысты одан әрі ұлғаюына жол бермеді (2 кесте).

Гематологиялық көрсеткіштерді зерттеу жануарлардың қан көрсеткіштерінде тек қант диабетін анықтау үшін ғана жүргізілмейді. Қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтарда гемоглобин деңгейі бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай жоғарылады. Дегенмен, мелатонинді қабылдау гемоглобин деңгейін айтарлықтай қалпына келтірді. Бұл гемоглобин гликозилденуіне байланысты гемоглобин деңгейінің төмендеуін түсіндіреді және ол қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтарда HbA1c-ге айналады. Артық глюкоза белоктың аномальді гликозилдену себептерімен әрекеттеседі [21]. Ұзақ мерзімді диабеттік жағдай гликозилденген гемоглобин деңгейін жоғарылатады. Дегенмен, экзогендік мелатонин жасушаларының инсулин секрециясын қалпына келтіру және күшейту арқылы глюкоза деңгейін төмендетуі мүмкін. Қант диабетінде қалыпты гемоглобин деңгейі жоғарылайды, бұл эритроциттердің қызметін тежеуі мүмкін, сонымен қатар бұл жасушалардың өмір сүру ұзақтығын өзгертуі мүмкін, бұл эритроциттердің түзілуінің жоғарылауына әкеледі. Эритроциттер деңгейінің төмендеуі жасушаларда оттегі мен көмірқышқыл газын тасымалдау сияқты кейбір тыныс алу проблемаларын тудыруы мүмкін. Қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтарда бақылау тобымен салыстырғанда эритроциттер санының айтарлықтай төмендеуі байқалды.

Қант диабеті кезінде эритроциттердің түзілуі мен жойылуы арасындағы тепе-теңдік бұзылатыны байқалады. Бірақ, диабеттік топқа енгізілген экзогендік мелатонин бақылау тобымен салыстырғанда қызыл қан жасушаларының санын біршама арттырды. Бұл

Глюкоза гомеостазындағы мелатониннің рөлі гемоглобиннің гликозилдену жылдамдығын болдырмауға және бақылауға көмектеседі.

Қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтарда лейкоциттердің жалпы санының және онымен байланысты айнымалылардың жоғарылауы байқалды. Бірақ басқа зерттеулерде қант диабеті кезінде лейкоциттер мен лимфоциттердің саны азайғанын хабарлаған бұрынғы зерттеулермен сәйкес келеді [22]. Лейкоциттер мен лимфоциттер санының төмендеуі сүйек кемігіндегі лейкоцитоздың төмендеуімен байланысты болуы мүмкін. Бұл тежелген лейкоцитоз процесі инфекциядан қорғаныстың төмендеуінен туындауы мүмкін. Қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтар төрт апта бойы үздіксіз қабылдаған мелатонинді экзогендік енгізу, лейкоциттер мен лимфоциттер санының қалыпты диапазонға дейін айтарлықтай қалыпқа келгенін көрсетті. Созылмалы нашар гликемиялық бақылау инсулиннің жетіспеушілігінен туындайды [23].

Эритроциттердің, гематокриттің, гемоглобин және эритроциттердің тұну жылдамдығы төмендеуі анемиялық жағдайды және темірдің төмендеуін көрсетеді. Мелатонинмен емдеу анемияға қарсы қасиеттер көрсетуі мүмкін, бұл оның электронға бай индол сақинасына және металл иондарымен конъюгациясына байланысты болуы мүмкін. Қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтарды бақылау тобымен салыстырғанда лейкоциттер саны айтарлықтай өсті. Бұл олардың қалыпты физиологиялық процестеріндегі кейбір өзгерістерді көрсетеді. Ағымдағы зерттеудің нәтижелері қант диабеті уытты көріністер мен иммунитеттің бұзылуын тудыратынын көрсетті. Лейкоцитоз аурудың ауырлығымен тікелей байланысты және лейкоциттердің бағытты жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін. Қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтарда лимфоциттер саны егеуқұйрықтарды бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай өсті [24].

2-Кесте – Тәжірибе топтарындағы биохимиялық көрсеткіштердің деңгейлері

Көрсеткіштер	Бақылау топ (n = 8)	Бақылау топ+ МТ(5 мг/кг) (n = 8)	Бақылау топ+ МТ(10 мг/кг) (n = 8)	2ТҚД (n = 8)	2ТҚД+МТ (5 мг/кг) (n = 8)	2ТҚД+МТ (10 мг/кг) (n = 8)
Жалпы нәруыз (г/л)	61,3 ± 1,0	62,2 ± 0,8	66,1 ± 0,9	43,3 ± 0,9**	47,1 ± 0,7	49,8 ± 0,25*
Альбумин (г/л)	39,2 ± 0,43	43,1 ± 0,2	45,8 ± 0,38	19,5 ± 0,31**	20,1 ± 0,2	23,1 ± 0,74*
Несепнәр (ммоль/л)	3,5 ± 0,9	3,2 ± 0,41	2,9 ± 0,11	14,8 ± 0,6	9,8 ± 1,0	6,5 ± 1,1
Креатинин (мкмоль/л)	61,0 ± 0,71	53,3 ± 0,5	52,6 ± 0,9	96 ± 0,32	78,2 ± 0,71	72,3 ± 0,56
АлАТ (МЕ/л)	56,2 ± 0,5	57,3 ± 0,27	59,4 ± 0,41	102,2 ± 0,8	98,8 ± 0,63	98,1 ± 0,75
АсАТ (МЕ/л)	201,8 ± 1,1	203,1 ± 0,12	207 ± 0,3	346,1 ± 0,23	327,1 ± 0,5	314,8 ± 0,6
Холестерин (ммоль/л)	2,7 ± 0,9	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,8	14,6 ± 0,5*	8,7 ± 0,1	4,8 ± 0,9**
Жалпы билирубин (ммоль/л)	0,9 ± 1,1	1,1 ± 1,3	0,8 ± 1,3	49,9 ± 1,1*	56,7 ± 0,9	31,8 ± 1,3
Триглицерид (ммоль/л)	2,8 ± 1,2	2,1 ± 1,2	2,0 ± 0,7	5,8 ± 0,8*	4,3 ± 0,7	2,8 ± 0,3**
Натрий (ммоль/л)	147 ± 1,1	150,1 ± 0,9	153,5 ± 1,0	98 ± 1,2	101,3 ± 0,7	120 ± 0,9
Глобулин г/л	44,8 ± 0,6	45,3 ± 0,9	47,3 ± 0,3	23,2 ± 0,6***	25,1 ± 0,5	29,4 ± 1,0**

Ескерту: * - P≤0,05; ** – P≤0,01; *** – P≤0,001

Қант диабетінен туындаған глюкозаның уыттылығы жалпы билирубин, жалпы ақуыз мөлшері егеуқұйрықтардың бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай төмен болды (кесте 2). Сонымен қатар мелатонин препаратымен коррекциялағаннан жоғарыдағы көрсеткіштер мәні бақылау тобының көрсеткішімен теңескен жоқ.

Қант диабетімен ауыратын науқастарда қан сарысуындағы билирубин деңгейінің айтарлықтай жоғарылауы байқалды, ал диабетикке енгізілген экзогендік мелатонин қоспасы билирубин құрамының айтарлықтай қалпына келуін көрсеткен жоқ. Билирубин катаболизм және эритроциттердің ыдырауы процесінде түзіледі және бауыр арқылы шығарылады [25]. Демек, билирубиннің бауырдың қалыпты физиологиялық функцияларына араласуы қосылысқа да, шығарылу жылдамдығына да әсер етеді. Сонымен қатар, билирубин деңгейінің жоғарылауы бауырдың функционалды жағдайын, сондай-ақ ағздан ақуыздарды жоюдың жалпы биомаркері болып табылады.

Креатинин концентрациясының көрсеткіші бақылау тобымен салыстырғанда қалыпты жағдайда мелатониннің әртүрлі концентрациясын қабылдаған егеуқұйрықтарының тобында төмендегені, ал диабеттік топпен салыстырғанда айтарлықтай жоғарлағаны байқалды. бақылаушы топқа қарағанда қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтарда айтарлықтай жоғарылады. Со-

нымен қатар мелатонинді бергеннен кейін креатинин концентрациясының мөлшері диабеттік егеуқұйрықтармен салыстырғанда екеуі де $p < 0,05$ төмендеді.

Несепнәрдің мөлшері бақылаушы топқа қарағанда қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтарда айтарлықтай жоғарылады. Алайда тек мелатониннің (10 мг/кг) жоғары концентрациясын бергеннен кейін несепнәрдің мөлшері ($p < 0,01$) диабеттік топпен салыстырғанда айтарлықтай төмендеп, бақылау тобындағы мәнге сәйкес келді. Ал тек қалыпты жағдайда мелатониннің әртүрлі концентрациясын қабылдаған топ егеуқұйрықтарының несепнәр концентрациясы бақылау тобымен салыстырғанда төмендегені байқалды, бірақ қалыпты көрсеткіш мәніне жақын.

АлАТ және АсАТ мөлшері бақылаушы топқа қарағанда қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтарда айтарлықтай жоғарылады. Алайда мелатонинді бергеннен кейін АлАТ пен АсАТ деңгейі диабеттік егеуқұйрықтармен салыстырғанда екеуі де $p < 0,05$ төмендеді.

Қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтар тобында триглицерид (TG) және холестерин, көрсеткіштерінің айтарлықтай жоғарылауына байланысты қалыпты емес липид профилін көрсетті, ал мелатонинмен (емделгеннен) коррекциялағаннан кейін олардың 2 типті қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтар тобымен салыстырғанда бұл көрсеткіштердің мөлшері

айтарлықтай төмендеді, яғни бақылау тобымен салыстырғанда 2 типті қант диабетіне шалдығып, мелатонинмен емделген егеуқұйрықтар тобында липидтер мен липопротеидтер алмасуының бұзылуы жақсарды. Қан сарысуындағы липидтердің профилі тек МТ қабылдаған егеуқұйрықтарда айтарлықтай өзгерген жоқ (3-кесте). 2ТҚД туғызылып, артынан МТ (10 мг/кг) жоғары концентрациясын қабылдаған топты МТ (5 мг/кг) концентрациясын қабылдаған топпен салыстырғанда айтарлықтай жақсы әсер көрсеткенін байқаймыз.

Электролиттердің сандық көрсеткішін зерттеу кезінде натрий анализінің мөлшері бақылау тобына қарағанда қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтарда айтарлықтай төмендеді. Алайда мелатонинді бергеннен кейін натрий деңгейі диабеттік егеуқұйрықтармен салыстырғанда жоғарылады. Осы топтар арасында микрожәне макроэлемент деңгейін зерттеу барысында стрептозоциннің зерттелетін элементтердің құрамындағы өзгерісін тудыратынын анықтады.

Осылайша, стрептозоцинді енгізгеннен кейін 15-ші күні жануарларда натрий деңгейінің 9,4%-

ға және калийдің 35%-ға азайғаны анықталды. Ал қант диабетіне шалдыққан егеуқұйрықтарға енгізілген экзогендік мелатонин қоспасы натрий деңгейінің қалпына келуіне әсер еткен жоқ, керісінше калийдің деңгейінің айтарлықтай қалпына келуін көрсетті. Қант диабетімен ауыратын егеуқұйрықтардың қанындағы кальций концентрациясы $5,30 \pm 0,07$ моль/л дейін бақылау тобына қарағанда жоғарылады (бақылау жануарларында $1,95 \pm 0,06$). Алайда мелатонинді бергеннен кейін қанындағы кальций концентрациясы диабеттік егеуқұйрықтармен салыстырғанда екеуі де $p < 0,05$ жоғарылады. Бұл ретте калий-кальций коэффициентінің мәні 0,37-ге дейін төмендеді, ал бақылау жануарларында бұл коэффициент 1,6 болды (3-кесте).

Қант диабеті туғызылған егеуқұйрықтардың қанындағы мыс, темір және мырыштың құрамын зерттеу кезінде мыс деңгейінің $8,44 \pm 0,32$ мкмоль/л -ге дейін, (бақылау топта $9,08 \pm 0,14$ мкмоль/л $p < 0,01$), темірдің $31,86 \pm 2,65$ мкмоль/л дейін (бақылау тобындағы $41,39 \pm 0,43$ мкмоль/л-ге, $p < 0,01$) және мырыш $22,56 \pm 0,36$ мкмоль/л дейін төмендеуі тіркелді.

3-Кесте – Стрептозоцинмен индукцияланған қант диабеті бар егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы микро- және макроэлементтердің мөлшері

Көрсеткіштер	Бақылау топ (n = 8)	Бақылау топ+ МТ(10 мг/кг) (n = 8)	2ТҚД (n = 8)	2ТҚД+МТ (10 мг/кг) (n = 8)
Натрий, ммоль/л	$187,50 \pm 1,27$	$180,44 \pm 1,27$	$169,90 \pm 7,03^{**}$	$154,40 \pm 5,58^{**}$
Калий, ммоль/л	$3,049 \pm 0,16$	$2,85 \pm 0,25$	$1,98 \pm 0,12^{**}$	$2,30 \pm 0,13^{**}$
Кальций, моль/л	$1,95 \pm 0,06$	$1,74 \pm 0,064^*$	$5,30 \pm 0,07^{**}$	$5,95 \pm 0,25$
Мырыш, мкмоль/л	$26,50 \pm 1,60$	$25,59 \pm 1,59$	$17,09 \pm 0,87^{**}$	$22,56 \pm 0,35^*$
Темір, мкмоль/л	$42,74 \pm 0,45$	$41,39 \pm 0,43$	$31,86 \pm 2,60^{**}$	$53,58 \pm 1,91^*$
Мыс, мкмоль/л	$9,25 \pm 0,11$	$9,08 \pm 0,14$	$8,44 \pm 0,32^{**}$	$8,75 \pm 0,60^*$

Ескерту: * - $P \leq 0,05$; ** - $P \leq 0,01$; *** - $P \leq 0,001$

Стрептозоцинмен индукцияланған қант диабеті бар жануарлардың микроэлементтік құрамын зерттеу барысында макро және микроэлементтердің құрамындағы бұзылулар байқалды. Мырыш, мыс және темірдің төмендеуі бірқатар функционалды және морфологиялық бұзылулармен түсіндірілуі мүмкін. Мысалы, мырыш ұйқы безі жасушаларында инсулинді синтездеуде, жинақтауда және оны бөліп шығаруда маңызды рөл атқарады [26]. Инсулин ұйқы безінде «мырыш-инсулин» кешені түрінде жиналады, оның құрамында шамамен 0,5% құрайды. In vitro зерттеулерде мырыш инсулиннің жасу-

ша мембранасымен байланысуын арттырады, липолизді тежейді және липогенезді арттырады, әрі қарай глюкозаның тасымалдануы, сондай-ақ адипоциттердегі тотығу жоғарылайды. Мырыш тапшылығы бар егеуқұйрықтарда проинсулинді инсулинге айналдыратын карбоксипептидаза ферментінің белсенділігі трипсин белсенділігінің 100% компенсаторлық жоғарылауымен екі есе төмендейді. Себебі мырыш иондары бір жағынан проинсулиннің ерігіштігін арттырады, екінші жағынан инсулиннің ерігіштігін төмендетеді, яғни инсулиннің тұндырылуы мен кристалдануы мырышқа тәуелді [27].

Қорытынды

Ұсынылған деректеринсулинсекрециясының тәуліктік ырғақтарын және глюкоза гомеостазын реттеудегі мелатониннің негізгі рөлін көрсетеді. Осы зерттеудің нәтижелеріне сүйене отырып, қант диабеті жалпы жасушалық ақуыздың, гликогеннің құрамындағы бұзылуларды тудырады деген қорытындыға келді. Сонымен қатар, бұл қант диабеті қан сарысуындағы электролиттердің (N+) және макро-микро элементтердің, жалпы қан профилінің өзгеруіне әкеледі. Биохимиялық көрсеткіштер мен гематологиялық көрсеткіштерінің бұл өзгерістері физиологиялық процестерді тежейді (анемия, оттегі сыйымдылығы, иммунитет тапшылығы кезіндегі әлсіздік

және жараның жазылуының кешігуі). Мелатонинмен емдеу жалпы қан профилінің бақылау деңгейіне жақын өзгерістерін қалпына келтірді. 2 типті қант диабеті эпифиздегі тәуліктік мелатонин өндірісінің және қандағы мелатонин концентрациясының бұзылуымен сипатталады. Эксперименттік дәлелдер мелатониннің β -жасуша дисфункциясын азайтып, 2 типті қант диабетінің дамуын және оның асқынуларын кешіктіруі мүмкін екенін көрсетеді. Қант диабетіндегі мелатонин секрециясының бұзылуының патофизиологиялық рөлі және осы гормонды терапевтік қолдану мүмкіндігі қосымша зерттеуді қажет етеді.

Мүдделер қақтығысы – авторларда мүдделер қақтығысы жоқ

Әдебиеттер

1. Ablaihanova N.T., Yessenbekova A.Y., Tazhiyeva Aigul, Yessimsitova Z.B., Saidakhmetova A.K., Malibayeva A.E., Sanbaeva B.J. and Molsadykkyzy M. Issues of Type 2 Diabetes Disease Effective Treatment in Kazakhstan // *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*. – 2020. vol. 10. pp. 116.
2. Simonneaux 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.* – 2003. vol. 55(2). pp. 325-395.
3. Дүйсенбек А.А., Аблайханова Н.Т., Қалдықараева А.Т., Есенбекова А.Е., Мухитдин Б., Есимсиитова З.Б., Қожамжарова Л. 2 типті қант диабеті бар науқастарда эндотелиальды дисфункциямен байланысты тамырлы асқынулар // *Вестник Карагандинского университета. Медицина сериясы*. – 2022. №3(107) – Б.177.
4. R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction // *Scientific World Journal*. – 2012. vol. 5, pp. 3-5.
5. Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slominski A.T. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions // *Mol Cell Endocrinol*. -2012. vol. 351(2), pp.152-66.
6. Fareha Wajid, Raju Poolacherla, Fatiha Kabir Mim, Amna Bangash, Ian H. Rutkofsky. Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus // *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. – 2020. vol.19(2). pp. 1797-1825.
7. Jia Xin Mok, Jack Hau Ooi, Khuen Yen Ng, Rhun Yian Koh, Soi Moi Chye. A new prospective on the role of melatonin in diabetes and its complications // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. DOI: 10.1515/hmbci-2019-0036. – 2019. vol. 2. pp. 179-182.
8. Yapıslar, H., Hacıosmanoglu, E., Sarioglu, T., Degirmencioglu S., Sogut I., Poteser M., Ekmekcioglu C. AntiInflammatory Effects of Melatonin in Rats with Induced Type 2 Diabetes Mellitus // *Life*. – 2022. vol. 12. pp. 574.
9. Scheer F.A., Hilton M.F., Mantzoros C.S., Shea S.A. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2009. vol. 106(11). pp.3-8.
10. Bailey C.J., Atkins T.W., Matty A.J. Melatonin inhibition of insulin secretion in the rat and mouse // *Horm Res*. – 2000. vol. 5(1). pp.21-8.
11. Mühlbauer E., Peschke E. Evidence for the expression of both the MT1- and in addition, the MT2-melatonin receptor, in the rat pancreas, islet and beta-cell // *J Pineal Res*. – 2007. vol. 42(1), pp. 105.
12. Nagorny C.L., Sathanoori R., Voss U., Mulder H., Wierup N. Distribution of melatonin receptors in murine pancreatic islets // *J Pineal Res*. – 2011. vol.50(4). pp. 412-7.
13. Ramracheya R.D., Muller D.S., Squires P.E., Brereton H., Sugden D., Huang G.C., Amiel SA, Jones PM, Persaud SJ. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets // *J Pineal Res*. -2008. vol. 44(3). pp. 273.
14. Lyssenko V., Nagorny C.L., Erdos M.R., Wierup N., Jonsson A., Spégel P., Bugliani M., Saxena R., Fex M., Pulizzi N., Isomaa B., Tuomi T., Nilsson P., Kuusisto J., Tuomilehto J., Boehnke M., Altshuler D., Sundler F., Eriksson J.G., Jackson A.U, Laakso M., Marchetti., Watanabe R.M., Mulder H., Groop L. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion // *Nat Genet*. -2009. vol.41(1). pp. 2-8.
15. Doaa A., Abdulwahab, Mohamed A., El-Missiry, Sameh Shabana, Azza I. Othman, Maggie E. Amer. Melatonin protects the heart and pancreas by improving glucose homeostasis, oxidative stress, inflammation and apoptosis in T2DM-induced rat // *Heliyon* 7. -2021. vol. 5. pp.36.

16. Stebelová, Katarína, Herichová, Iveta, Zeman, Michal. Diabetes induces changes in melatonin concentrations in peripheral tissues of rat // *Neuroendocrinology Letters*. – 2002. vol. 28. no 2. pp.159 – 165
17. Andersson A.K., Sandler S. Melatonin protects against streptozotocin, but not interleukin-1 β -induced damage of rodent pancreatic β -cells // *Journal of Pineal Research*. -2001. vol. 30. no 3. pp. 157 – 165.
18. Peschke E., Hofmann K., Bähr I., Streck S., Albrecht E., Wedekind D., Mühlbauer E. The insulin-melatonin antagonism: studies in the LEW.1AR1-iddm rat (an animal model of human type 1 diabetes mellitus) // *Diabetologia*. – 2011. vol.54. no. 7 pp. 1831.
19. Peschke E., Wolgast S., Bazwinsky I., Płnicke K., Mühlbauer E. Increased melatonin synthesis in pineal glands of rats in streptozotocin induced type 1 diabetes // *J Pineal Res*. – 2008. vol. 45(4). pp. 439–48.
20. Nogueira T.C., Lellis-Santos C., Jesus D.S., Taneda M., Rodrigues S.C., Amaral F.G., Lopes A.M., Cipolla-Neto J., Bordin S., Anhê G.F. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response // *Endocrinology*. – 2011. vol. 152(4) pp.1253–63.
21. Picinato M.C., Haber E.P., Carpinelli A.R., Cipolla-Neto J. Daily rhythm of glucose-induced insulin secretion by isolated islets from intact and pinealectomized rat // *J Pineal Res*. – 2002. vol. 33(3) pp. 172–177.
22. Nishida S., Sato R., Murai I., Nakagawa S. Effect of pinealectomy on plasma levels of insulin and leptin and on hepatic lipids in type 2 diabetic rats // *J Pineal Res*. – 2003. vol.35(4). pp. 251–252.
23. Ferreira D.S., Amaral F.G., Mesquita C.C., Barbosa A.P., Lellis-Santos C., Turati A.O., Santos L.R., Sollon C.S., Gomes P.R., Faria J.A., Cipolla-Neto J., Bordin S., Anhê G.F. Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism in adult offspring // *PLoS One*. – 2012. vol.7(6). pp. 215-216.
24. Bouatia-Naji N., Bonnefond A., Cavalcanti-Proença C., Sparso T., Holmkvist J., Marchand M., Delplanque J., Lobbens S., Rocheleau G., Durand E., De Graeve F., Chèvre JC., Borch-Johnsen K., Hartikainen AL, Ruokonen A, Tichet J, Marre M, Weill J., Heude B, Tauber M, Lemaire K, Schuit F., Elliott P., Jørgensen T., Charpentier G., Hadjadj S., Cauchi S., Vaxillaire M., Sladek R., Visvikis-Siest S., Balkau B., Lévy-Marchal C., Pattou F., Meyre D., Blakemore AL, Jarvelin MR., Walley AJ., Hansen T., Dina C., Pedersen O., Froguel P. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk // *Nat Genet*. – 2009. vol. 41. pp. 89–94.
25. Prokopenko I., Langenberg C., Florez J.C., Saxena R., Soranzo N., Thorleifsson G., Loos R.J., Manning A.K., Jackson A.U., Aulchenko Y., Potter S.C., Erdos M.R. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels // *Nat Genet*. – 2009. vol. 41. pp. 77–81.
26. Reiling E., Riet E., Groenewoud M.J., Welschen L.M., van Hove E.C., Nijpels G., Maassen J.A., Dekker J.M., Hart L.M. Combined effects of single-nucleotide polymorphisms in GCK, GCKR, G6PC2 and MTNR1B on fasting plasma glucose and type 2 diabetes risk // *Diabetologia*. – 2009. vol.52(9). pp. 66–70.

References

1. Ablaihanova N.T., Yessenbekova A.Y., Tazhiyeva Aigul, Yessimsiitova Z.B., Saidakhmetova A.K., Malibayeva A.E., Sanbaeva B.J. and Molsadykkyzy M. (2020) Issues of Type 2 Diabetes Disease Effective Treatment in Kazakhstan. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, vol.10, pp.116.
2. Andersson A.K., Sandler S. (2001) Melatonin protects against streptozotocin, but not interleukin-1 β -induced damage of rodent pancreatic β -cells. *Journal of Pineal Research*. vol. 30, no 3, pp. 157 – 165.
3. Bailey C.J., Atkins T.W., Matty A.J. (2000) Melatonin inhibition of insulin secretion in the rat and mouse. *Horm Res*. vol. 5(1), pp.21-8.
4. Bouatia-Naji N., Bonnefond A., Cavalcanti-Proença C., Sparso T., Holmkvist J., Marchand M., Delplanque J., Lobbens S., Rocheleau G., Durand E., De Graeve F., Chèvre JC., Borch-Johnsen K., Hartikainen AL, Ruokonen A, Tichet J, Marre M, Weill J., Heude B, Tauber M, Lemaire K, Schuit F., Elliott P., Jørgensen T., Charpentier G., Hadjadj S., Cauchi S., Vaxillaire M., Sladek R., Visvikis-Siest S., Balkau B., Lévy-Marchal C., Pattou F., Meyre D., Blakemore AL, Jarvelin MR., Walley AJ., Hansen T., Dina C., Pedersen O., Froguel P. (2009) A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat Genet*, vol. 41, pp. 89–94.
5. Doaa A., Abdulwahab, Mohamed A., El-Missiry, Sameh Shabana, Azza I. Othman, Maggie E. Amer. (2021) Melatonin protects the heart and pancreas by improving glucose homeostasis, oxidative stress, inflammation and apoptosis in T2DM-induced rat. *Heliyon* 7. vol.5, pp.36.
6. Duisenbek A.A., Ablaihanova N.T., Kaldykarayeva A.T., Yessenbekova A.E., Mukhitdin B., Yessimsiitova Z.B., Kozhamzharova L. (2022) 2 tipti qant diabeti bar nawqastarda éndotelialdı disfnwnciyamen baylanıstı tamırılı asqınwlar [Vascular complications in combination with endothelial dysfunction in people with type two diabetes]. *Vestnik of the Karaganda University, Medicine Series*. vol. 3(107), pp. 177.
7. Fareha Wajid, Raju Poolacherla, Fatiha Kabir Mim, Amna Bangash, Ian H. Rutkofsky. (2020) Therapeutic potential of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. vol. 19(2), pp. 1797-1825.
8. Ferreira D.S., Amaral F.G., Mesquita C.C., Barbosa A.P., Lellis-Santos C., Turati A.O., Santos L.R., Sollon C.S., Gomes P.R., Faria J.A., Cipolla-Neto J., Bordin S., Anhê G.F. (2012) Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism in adult offspring. *PLoS One*, vol.7(6), pp. 215-216.
9. Hardeland R. (2012) Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *Scientific World Journal*. vol. 5, pp. 3-5.

10. Jia Xin Mok, Jack Hau Ooi, Khuen Yen Ng, Rhun Yian Koh, Soi Moi Chye. (2019) A new prospective on the role of melatonin in diabetes and its complications. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. DOI: 10.1515/hmbci-2019-0036. vol. 2, pp. 179-182.
11. Lyssenko V., Nagorny C.L., Erdos M.R., Wierup N., Jonsson A., Spégel P., Bugliani M., Saxena R., Fex M., Pulizzi N., Isomaa B., Tuomi T., Nilsson P., Kuusisto J., Tuomilehto J., Boehnke M., Altshuler D., Sundler F., Eriksson J.G., Jackson A.U., Laakso M., Marchetti., Watanabe R.M., Mulder H., Groop L. (2009) Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* vol.41(1), pp. 2-8.
12. Mühlbauer E., Peschke E. (2007) Evidence for the expression of both the MT1- and in addition, the MT2-melatonin receptor, in the rat pancreas, islet and beta-cell. *J Pineal Res.* vol. 42(1), pp. 105.
13. Nagorny C.L., Sathanoori R., Voss U., Mulder H., Wierup N. (2011) Distribution of melatonin receptors in murine pancreatic islets. *J Pineal Res.* vol.50(4), pp. 412-7.
14. Nishida S., Sato R., Murai I., Nakagawa S. (2003) Effect of pinealectomy on plasma levels of insulin and leptin and on hepatic lipids in type 2 diabetic rats. *J Pineal Res.* vol. 35(4), pp. 251–252.
15. Nogueira T.C., Lellis-Santos C., Jesus D.S., Taneda M., Rodrigues S.C., Amaral F.G., Lopes A.M., Cipolla-Neto J., Bordin S., Anhô G.F. (2011) Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology.* vol. 152(4) pp.1253–63.
16. Peschke E., Hofmann K., Bähr I., Streck S., Albrecht E., Wedekind D., Mühlbauer E. (2011) The insulin-melatonin antagonism: studies in the LEW.1AR1-iddm rat (an animal model of human type 1 diabetes mellitus). *Diabetologia.* vol.54, no 7 pp. 1831.
17. Peschke E., Wolgast S., Bazwinsky I., Pfnicke K., Mühlbauer E. (2008) Increased melatonin synthesis in pineal glands of rats in streptozotocin induced type 1 diabetes. *J Pineal Res.* vol. 45(4): pp. 439–48.
18. Picinato M.C., Haber E.P., Carpinelli A.R., Cipolla-Neto J. (2002) Daily rhythm of glucose-induced insulin secretion by isolated islets from intact and pinealectomized rat. *J Pineal Res.* vol. 33(3), pp. 172–177.
19. Prokopenko I., Langenberg C., Florez J.C., Saxena R., Soranzo N., Thorleifsson G., Loos R.J., Manning A.K., Jackson A.U., Aulchenko Y., Potter S.C., Erdos M.R. (2009) Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet.* vol. 41, pp. 77–81.
20. Ramracheya R.D., Muller D.S., Squires P.E., Brereton H., Sugden D., Huang G.C., Amiel SA, Jones PM, Persaud SJ. (2008) Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res.* vol. 44(3). pp. 273.
21. Reiling E., Riet E., Groenewoud M.J., Welschen L.M., van Hove E.C., Nijpels G., Maassen J.A., Dekker J.M., Hart L.M. (2009) Combined effects of single-nucleotide polymorphisms in GCK, GCKR, G6PC2 and MTNR1B on fasting plasma glucose and type 2 diabetes risk. *Diabetologia.* vol. 52(9), pp. 66–70.
22. Scheer F.A., Hilton M.F., Mantzoros C.S., Shea S.A. (2009) Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA.* vol. 106(11), pp.3-8.
23. Simonneaux V, Ribelayga C. (2003) 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.* vol. 55, no 2, pp. 325-95.
24. Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT. (2012) Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol.* vol. 351(2), pp.152-66.
25. Stebelová, Katarína, Herichová, Iveta, Zeman, Michal. (2002) Diabetes induces changes in melatonin concentrations in peripheral tissues of rat. *Neuroendocrinology Letters* vol. 28, no 2, pp.159 – 165
26. Yapıslar, H., Hacıosmanoglu, E., Sarioglu, T., Degirmencioglu S., Sogut I., Poteser M., Ekmekcioglu C. (2022) AntiInflammatory Effects of Melatonin in Rats with Induced Type 2 Diabetes Mellitus. *Life.* vol. 12, pp.574.