

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ НАДЗОРОВОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ НА РАННІХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ ДІАБЕТУ

К. В. Власова, Р. Є. Булик

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Мета роботи – з'ясувати структурну організацію надзорового ядра гіпоталамуса щурів при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті.

Матеріали та методи. До експерименту залучено статевозрілих щурів, яким моделювали стрептозотоциновий цукровий діабет. Визначали кількісні параметри цитомієлоархітектоники, гістологічні та ультрамікроскопічні зміни надзорового ядра переднього гіпоталамуса щурів на 14-ту добу розвитку експериментального цукрового діабету.

Результати. Через 14 днів від початку експерименту гістоструктура надзорних ядер (НЯ) гіпоталамуса залишається практично незмінною та тотожною інтактним тваринам. Однак у світлих нейронах НЯ гіпоталамуса відзначено подекуди явища центрального хроматолізу. Перикаріони темних нейронів щільно заповнені речовиною Ніссля. Ультраструктурною особливістю темних нейросекреторних клітин є наявність у периферійній зоні їх цитоплазми значно розвиненої гранулярної ендоплазматичної сітки, що представлена плоскими витягнутими цистернами, на поверхні яких розташовується велика кількість рибосом. Крім того, у гіалоплазмі поміж цистернами містяться вільні рибосоми і полісоми. Подібну картину відмічали і у світлих нейронах. Також виявлено збільшення об'ємної щільності нейросекреторних гранул порівняно з показниками інтактних тварин до $2,36 \pm 0,12 \%$ ($p \leq 0,01$). У нейронілі НЯ гіпоталамуса більшість аксонів заповнені нейросекреторними гранулами помірної електронної щільності. При цьому поряд із аксонами, розширеними та заповненими нейросекреторними гранулами, спостерігали аксони нейросекреторних клітин звичайної будови.

Висновки. 1. У нормі надзорове ядро переднього гіпоталамуса містить світлі і темні нейросекреторні клітини з добре розвиненим білоксинтезувальним апаратом. 2. На 14-ту добу розвитку стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету виявлені ультраструктурні зміни нейрогліокапілярних комплексів досліджуваних ядер гіпоталамуса, що вказують на активацію синтезу і транспорту нейросекрету в нейрогіпофізі, а також збільшення об'ємної щільності нейросекреторних гранул щодо показника інтактних тварин до $2,36 \pm 0,12 \%$ ($p \leq 0,01$).

Ключові слова:

цукровий діабет, гіпоталамус, надзорове ядро, структурні перебудови.

Клінічна та експериментальна патологія 2024. Т.23, №2 (88). С. 13-18.

DOI 10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.03

E-mail: cathia143@bsmu.edu.ua

FEATURES OF STRUCTURAL REORGANISATION OF THE HYPOTHALAMIC SUPRAOPTIC NUCLEUS IN RATS DURING THE EARLY STAGES OF DIABETES DEVELOPMENT

K. V. Vlasova, R. Ye. Bulyk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The objective of the study – to ascertain the structural organisation of the hypothalamic supraoptic nucleus in rats with streptozotocin-induced diabetes.

Materials and Methods. Mature rats, modelled with streptozotocin-induced diabetes, were used in the experiment. On the 14th day of the experimental diabetes development in rats, quantitative cyto-myeloarchitecture parameters, histological and ultrastructural changes in the anterior hypothalamic supraoptic nucleus were determined.

Results. After 14 days of the experiment modelling, the histological structure of the hypothalamic supraoptic nucleus remains practically unchanged and identical to the intact animals. However, occasional occurrences of central chromatolysis were observed in the light neurons of the supraoptic nucleus. The perikarya of the dark neurons were densely filled with Nissl substance. The ultrastructural feature of the dark neurosecretory cells is the presence of highly developed granular endoplasmic reticulum in their peripheral zone, which was represented by flat elongated cisterns. These cisterns had a large number of ribosomes on their surface. Additionally, free ribosomes and polysomes were present in the hyaloplasm between the cisterns. A similar pattern has been observed in light neurons. Furthermore, an increase in the volumetric density of neurosecretory granules compared to intact indicators of up to $2.36 \pm 0.12 \%$ ($p \leq 0.01$) has been detected. In the neuropil

Клінічна та експериментальна патологія. 2024. Т.23, № 2 (88)

Key words:

diabetes, hypothalamus, supraoptic nucleus.

Clinical and experimental pathology 2024. Vol.23, № 2 (88). P. 13-18.

of the hypothalamus, most of the axons were filled with neurosecretory granules (NG) of moderate electron density. Alongside axons that were expanded and filled with neurosecretory granules, axons of neurosecretory cells with usual structure containing mitochondria, synaptic vesicles, neurotubules, and neurofilaments have been observed.

Conclusions. 1. *The hypothalamic supraoptic nucleus contained light and dark neurosecretory cells with a well-developed protein synthesis apparatus.* 2. *Ultrastructural changes of the neuro-glio-capillary complexes in the investigated hypothalamic nuclei were detected on the 14th day of the experimental streptozotocin-induced diabetes, indicating the activation of neurosecretion synthesis and the transport to the neurohypophysis. An increase in the volumetric density of neurosecretory granules compared to intact animals was found to be $2.36 \pm 0.12\%$ ($p \leq 0.01$).*

Вступ

Цукровий діабет належить до числа найбільш поширених захворювань людини, що призводять до інвалідації населення та смерті [1-4]. Кількість хворих у різних країнах світу становить 4-7 % від загальної популяції та щорічно збільшується на 5-7 %, а кожні 12-15 років – подвоюється. Всесвітня організація охорони здоров'я визнає цукровий діабет новою неінфекційною епідемією XXI століття. За останніми дослідженнями, до 2040 р. кількість хворих на ЦД у світі становитиме 642 млн. Поширеність хвороби, а також її наслідки у вигляді ускладнень та асоційованих хвороб становлять найбільший виклик світовій охороні здоров'я [5, 6].

Безпосередній вплив на панкреатичні острівці мають окситоцин і вазопресин, які виділяються надзоровим (НЯ) і приشلучковим (ПЯ) ядрами гіпоталамуса [7-9]. Роль вазопресинергічної системи гіпоталамуса в механізмах забезпечення внутрішнього гомеостазу організму та його пристосування до дії різноманітних чинників зовнішнього середовища продовжує перебувати в центрі уваги науковців [10]. Це зумовлено пластичністю функції вазопресинергічних нейронів і, зокрема, вазопресину, що як ендогенний регулятор відіграє координувальну роль у взаємодії ЦНС і периферійних систем організму [11, 12].

З огляду на це з'ясування морфофункціональних перебудов у гіпоталамо-нейрогіпофізарній системі при цукровому діабеті становлять для медицини вагомий інтерес, адже вона є вищим вегетативним центром, що впливає як на екзо-, так і на ендокринну функцію підшлункової залози.

Мета роботи

З'ясувати структурну організацію надзорового ядра гіпоталамуса щурів при стрептозоточин-індукованому цукровому діабеті.

Матеріал і методи дослідження

Матеріалом для дослідження слугували шматочки переднього гіпоталамуса 20 білих нелінійних лабораторних самців щурів, серед яких було 10 інтактних тварин, яким не проводили жодних маніпуляцій (контроль), та 10 тих, яким моделювали стрептозоточинний цукровий діабет (СЦД) шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 12-місячним щурам стрептозоточину фірми «Sigma» (США), попередньо розведеного в 0,1 М цитратному буфері (рН 4,5) із розрахунку 6 мг / 100 г маси тіла ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

[13, 14]. Через 2 год після введення стрептозоточину, завдяки вибіркового ушкодженню інсуліноцитів і вивільненню великої кількості секреторних гранул з інсуліном у кров, у щурів відзначали гіпоглікемію. Для запобігання розвитку гіпоглікемічної коми перші 48 год щурів поїли 10 % розчином глюкози та годували солодкою їжею, а потім переводили на стандартне харчування віварію.

Рівень глюкози в крові щоденно вимірювали вранці натще глюкометром «Accu-Chek Active» («Roche Diagnostics GmbH»). Евтаназію тварин здійснювали під ефірним наркозом. Здійснювали контрольне зважування тварин, після чого проводили декапітацію з одночасним заборою крові в пробірку для біохімічних досліджень.

Для гістологічного дослідження гіпоталамус фіксували у розчині спирт-формолу (1 частина 10 % формаліну і 9 частин 96 % спирту) впродовж 14 діб. Потім проводили заливку у парафінові блоки за загальноприйнятою методикою. На санному мікроскопі отримували зрізи товщиною 5-8 мкм з подальшим фарбуванням їх крезіл-фіолетом за методом Ніссля. Препарати вивчали під світловим мікроскопом Leica DM 750 та фотографували за допомогою цифрової CCD-камери.

Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки матеріалу фіксували у 2 % розчині чотириокису осмію, проводили та контрастували за загальноприйнятим методом. Вивчення матеріалу здійснювали на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К, з прискорюючою напругою 75 кВ, із подальшим фотографуванням при збільшеннях від 1200 до 12000 разів. Структурні зміни на певному етапі дослідження аналізували в 50 полях зору і визначали чисельну щільність нейронів (ЧЦН), глії (ЧЦГ), капілярів (ЧЦК) і гліальний індекс (ГІ) на площі 0,01 мм² НЯ гіпоталамуса. Нейросекреторний процес оцінювали за показниками об'ємної щільності нейросекреторних гранул у нейронах НЯ гіпоталамуса ($V_i = (P_i/P_t) \times 100$, де V_i – об'ємна щільність досліджуваного об'єкта, P_i – кількість точок всередині досліджуваного об'єкта, P_t – загальна кількість точок тест-системи).

Експериментальні втручання та евтаназію тварин здійснювали, дотримуючись основних положень GLP (1981 р.) Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.; Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р. Результати досліджень опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм «Statistica Клінічна та експериментальна патологія. 2024. Т.23, № 2 (88)

(«Statsoft», США). Комп'ютерне опрацювання даних проводили за допомогою статистичного пакета Stat. Soft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6. Використовували непараметричні методи дослідження (критерій Уїлкоксона, Манна-Уїтні). Статистичні зміни вважали достовірними тоді, коли отриманий рівень достовірності для тестової статистики був меншим від прийнятого рівня достовірності, тобто $p < 0,05$.

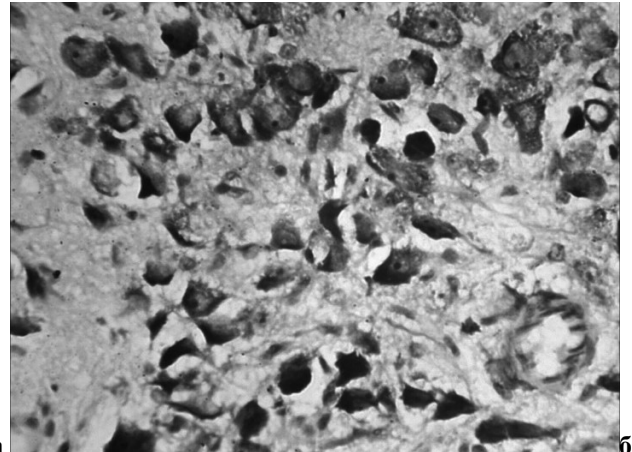
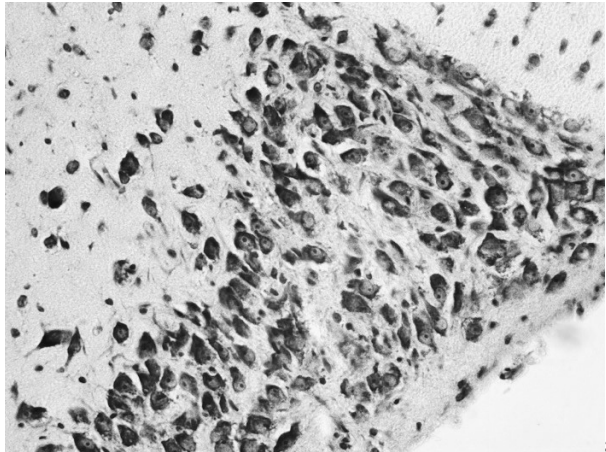


Рис. 1. Гістологічна картина надзорового ядра гіпоталамуса щурів у нормі (а) та на 14-ту добу розвитку стрептозотоцинового (б). Забарвлення за Нісслем. Зб.: а)х200, б)х400

За даними морфометричного аналізу на 14-ту добу експерименту у НЯ гіпоталамуса щурів виявлені зміни цитомієлоархітекtonіки,

представлені у табл. 1. Достовірними вони були тільки стосовно чисельної щільності вакуолізованих нейронів.

Таблиця
Кількісні параметри цитомієлоархітекtonіки надзорового ядра гіпоталамуса щурів на 14-ту добу експерименту (M±m, n=10)

Групи тварин	ЧЩН	ЧЩН				ЧЩК	ГІ
		світлі	темні	вакуолізовані			
Контроль	6,4±0,7	5,10±0,99	1,30±0,67	0,50±0,52	4,51±0,53	4,11±0,74	0,69±0,05
Цукровий діабет	6,10±0,57	4,70±0,67	1,40±0,52	0,82±0,63*	4,53±0,52	3,82±0,63	0,71±0,06

Примітки. 1.* – різниця між показниками тварин групи контролю і тварин дослідної групи, $p < 0,05$.
2. ЧЩН – чисельна щільність нейронів; ЧЩК – чисельна щільність гліальних клітин; ЧЩК – чисельна щільність капілярів; ГІ – гліальний індекс.

Структурні зміни на певному етапі дослідження аналізували в 50 полях зору і визначали чисельну щільність нейронів (ЧЩН), глії (ЧЩК), () і на площі 0,01 мм² НЯ гіпоталамуса

На ультраструктурному рівні у щурів контрольної групи парні НЯ гіпоталамуса складаються з двох типів нейросекреторних клітин: світлих і темних, які подекуди між собою контактують. По центру перших міститься округлої форми ядро з дифузно розміщеними гранулами хроматину та 1-2 ядерцями. Каріолема має пори та утворює незначні інвагінації. Біля ядра розташовується добре розвинений пластинчастий комплекс Гольджі, до складу якого входять каналці, пухирці та дрібні вакуолі. Останні є найбільш численними та вповненими електроннопрозорим вмістом. Між ними виявляються поодинокі гранули нейросекрету, які містять гомогенний електроннощільний матрикс, мембрану та світлий підмембранний обідок. Речовина такої ж щільності виявляється і між каналцями цього комплексу, інколи у вигляді краплі на їх кінцях. Такі

краплі відокремлюються від цих структур разом із мембраною, утворюючи програнули з чітким електронно-прозорим обідком під нею. Вони мігрують із зони пластинчастого комплексу в периферичну ділянку цитоплазми клітин, звідки по аксонах транспортуються у нейрогіпофіз, де накопичуються і з часом виділяються у кров. Отже, пластинчастий комплекс Гольджі бере безпосередню участь в утворенні гранул нейросекрету, що відбувається шляхом конденсації секреторного матеріалу та оформлення його в гранули. Це підтверджується даними інших авторів [15], якими доведено, що якраз у цьому комплексі синтезується ліпідний компонент нейросекрету, який надалі об'єднується з білковою гормональноактивною субстанцією та білком-переносником.

Ультраструктурною особливістю темних нейросекреторних клітин є наявність у периферійній зоні їх цитоплазми значно розвиненої гранулярної ендоплазматичної сітки (ЕПС), що представлена плоскими витягнутими цистернами, на поверхні яких

розташовується велика кількість рибосом. Крім того, у гіалоплазмі між цистернами містяться вільні рибосоми і полісоми.

При моделюванні стрептозотозинного цукрового діабету на ультраструктурному рівні у світлих

нейронах НЯ гіпоталамуса тварин спостерігали розширення та гіпертрофію цистерн гранулярної ЕПС, збільшення кількості вільних рибосом та полірибосом у нейроплазмі перикаріона та міжцистерновій гіалоплазмі гранулярної ЕПС (рис. 2).

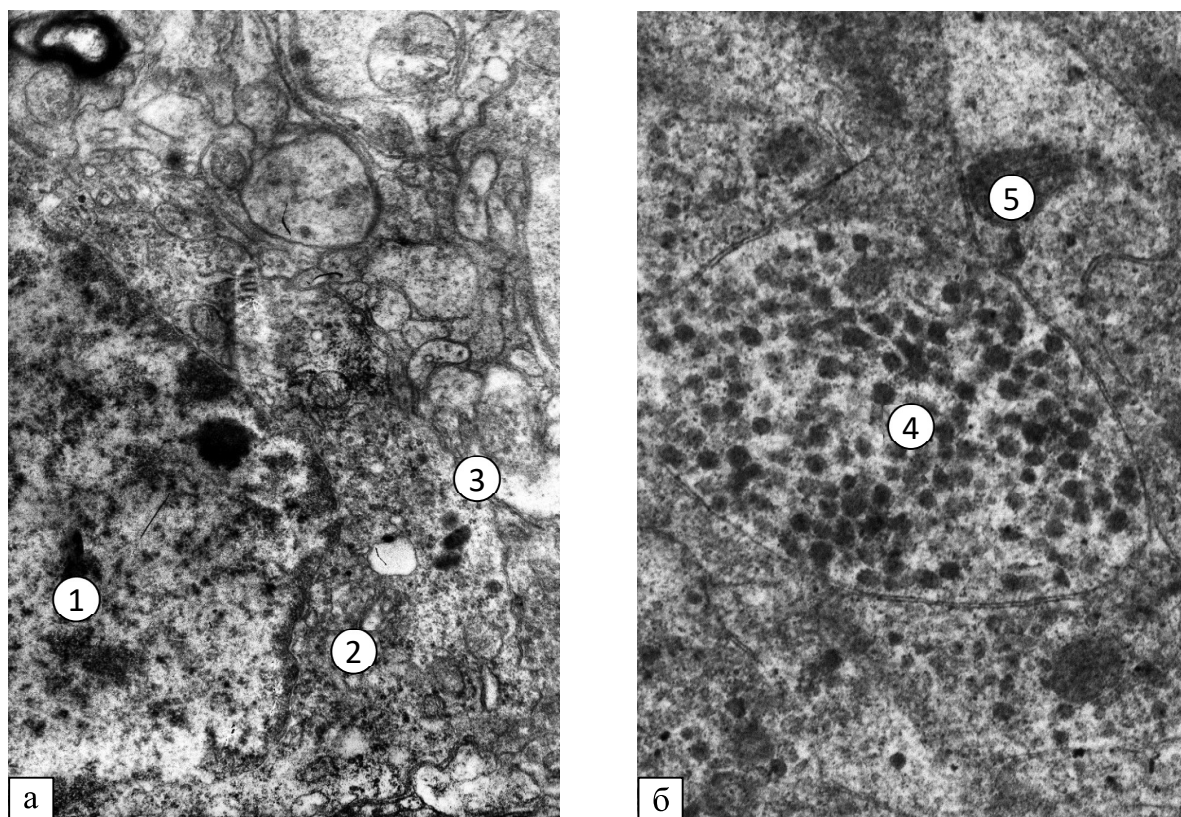


Рис. 2. Реорганізація нейронів НЯ та їхніх відростків у тварин на 14-у добу експерименту.

Електронні мікрофотографії. Зб.: а) $\times 9600$ б) $\times 16000$.

Позначення: 1 – ядро світлого нейрона, 2 – комплекс Гольджі, 3 – гранулярна ендоплазматична сітка, 4 – нейрогормональні гранули, 5 – мітохондрія.

Також виявлено збільшення об'ємної щільності нейрогормональних гранул (НГ) порівняно з показниками в інтактних тварин до $2,36 \pm 0,12\%$ ($p \leq 0,01$). У нейропілі НЯ гіпоталамуса більшість аксонів заповнені НГ помірної електронної щільності. При цьому поряд із аксонами, розширеними та заповненими НГ, спостерігали аксони нейросекреторних клітин звичайної будови з мітохондріями, синаптичними пухирцями, нейротрубочками і нейрофіламентами.

Висновки

1. У нормі надзорове ядро переднього гіпоталамуса містить світлі і темні нейросекреторні клітини з добре розвиненим білоксинтезувальним апаратом. Ці клітини оточені нейроглією і подекуди безпосередньо контактують між собою, кровопостачаються капілярами соматичного типу, елементи стінки яких разом з астроцитами утворюють гематоенцефалічний бар'єр.

2. При стрептозотозин-індукованому цукровому діабеті на 14-у добу експерименту виявлені ультраструктурні зміни нейрогліокапілярних комплексів досліджуваних ядер гіпоталамуса вказують на активацію синтезу і транспорту нейросекрету
ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

в нейрогіпофізі. Зокрема, у периферійній зоні цитоплазми темних нейросекреторних клітин значно розвинена гранулярна ЕПС, на поверхні цистерн якої розташовується велика кількість рибосом. У світлих нейронах НЯ гіпоталамуса тварин також спостерігали розширені та гіпертрофовані цистерни гранулярної ЕПС, значну кількість вільних рибосом та полірибосом у нейроплазмі перикаріона та міжцистерновій гіалоплазмі органели. Водночас виявлено збільшення об'ємної щільності НГ порівняно з інтактними показниками до $2,36 \pm 0,12\%$ ($p \leq 0,01$).

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується з'ясування структурних змін гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи у віддалені терміни перебігу стрептозотозин-індукованого цукрового діабету.

Список літератури

- Ortiz GG, Huerta M, González-Usigli HA, Torres-Sánchez ED, Delgado-Lara DL, Pacheco-Moisés FP, et al. Cognitive disorder and dementia in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2022;13(4):319-37. doi: 10.4239/wjd.v13.i4.319
- Kolesnyk YuM, Ivanenko TV, Abramov AV, Kuzo NV. Current methods of the modeling of experimental diabetes
Клінічна та експериментальна патологія. 2024. Т.23, № 2 (88)

- mellitus type 2: a literature review. *Патологія*. 2016;1:10-4. doi: 10.14739/2310-1237.2016.1.72365
3. Ткачук СС, Гринюк МІ, Ткачук ОВ. Стан показників протео- та фібринолітичної активності в легенях шурів із цукровим діабетом, ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22:3(85):43-7. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.07
 4. Kmet OG, Filipets ND, Rohovyi YuYe, Hrachova TI, Vepruk YM, Vlasova KV. Assessment of carbacetam effect with cerebral mitochondrial dysfunction of rats with type 2 diabetes mellitus. *Проблеми ендокринної патології*. 2020;73(3):16-24. doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.02
 5. Поченок КВ. Організація надання медичної допомоги дитячому населенню при цукровому діабеті в Україні. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(4):141-7. doi: 10.31718/2077-1096.19.4.141
 6. Zyoud SH, Shakhshir M, Koni A, Abushanab AS, Shahwan M, Jairoun AA, et al. Mapping the global research landscape on insulin resistance: Visualization and bibliometric analysis. *World J Diabetes*. 2022;13(9):786-98. doi: 10.4239/wjd.v13.i9.786
 7. Li X, Gao Z, Xu L, Li B, Gao H. Over-expression of arginine vasopressin in magnocellular neurosecretory cells of hypothalamus and its potential relationship with development of diabetic nephropathy. *Arch Med Sci*. 2020;19;16(5):1130-9. doi: 10.5114/aoms.2020.92402
 8. Wang Y, Zhao C, Wang Z, Wang C, Feng W, Huang L, et al. Apoptosis of supraoptic AVP neurons is involved in the development of central diabetes insipidus after hypophysectomy in rats. *BMC Neurosci [Internet]*. 2008[cited 2024 May 25];9:54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2442085/pdf/1471-2202-9-54.pdf> doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-54>
 9. Nicola AC, Ferreira LB, Mata MM, Vilhena-Franco T, Leite CM, Martins AB, et al. Vasopressinergic Activity of the Suprachiasmatic Nucleus and mRNA Expression of Clock Genes in the Hypothalamus-Pituitary-Gonadal Axis in Female Aging. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]*. 2021[cited 2024 May 22];12:652733. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8421860/pdf/fendo-12-652733.pdf> doi: 10.3389/fendo.2021.652733
 10. Török B, Varga J, Zelena D. Vasopressin as a Possible Link between Sleep-Disturbances and Memory Problems. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2022[cited 2024 May 22];23(24):15467. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9778878/pdf/ijms-23-15467.pdf> doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232415467>
 11. Бойчук ТМ, Кметь ТІ. Порівняльна характеристика активності апоптотичних процесів у корі різних часток великих півкуль при експериментальній ішемії-реперфузії на тлі цукрового діабету. *Фізіологічний журнал*. 2016;62(2):72-8. doi: <https://doi.org/10.15407/fz62.02.072>
 12. Kim YB, Kim WB, Jung WW, Jin X, Kim YS, Kim B, et al. Excitatory GABAergic Action and Increased Vasopressin Synthesis in Hypothalamic Magnocellular Neurosecretory Cells Underlie the High Plasma Level of Vasopressin in Diabetic Rats. *Diabetes*. 2018;67(3):486-95. doi: 10.2337/db17-1042
 13. Левицький ВА, Жураківська ОЯ, Миськів ВА, Заяць ЛМ, Петрів РБ, Якимів ЮМ, та ін., винахідники; Левицький ВА, Жураківська ОЯ, Миськів ВА, Заяць ЛМ, Петрів РБ, Якимів ЮМ, та ін., патентовласники. Спосіб моделювання цукрового діабету 1-го типу у тварин різного віку. Патент України № 62966. 2011 Веп 26.
 14. Szkudelski T. Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237(5):481-90. doi: 10.1258/ebm.2012.011372
 15. Левицький ВА, Жураківська ОЯ. Ультраструктурна організація надзорового ядра гіпоталамусу в нормі та при цукровому діабеті. *Світ медицини та біології*. 2009;3:95-9.
- Клінічна та експериментальна патологія. 2024. Т.23, № 2 (88)
- ### References
1. Ortiz GG, Huerta M, González-Usigli HA, Torres-Sánchez ED, Delgado-Lara DL, Pacheco-Moisés FP, et al. Cognitive disorder and dementia in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2022;13(4):319-37. doi: 10.4239/wjd.v13.i4.319
 2. Kolesnyk YuM, Ivanenko TV, Abramov AV, Kuzo NV. Current methods of the modeling of experimental diabetes mellitus type 2: a literature review. *Pathologia*. 2016;1:10-4. doi: 10.14739/2310-1237.2016.1.72365
 3. Tkachuk SS, Hryniuk MI, Tkachuk OV. Stan pokaznykiv proteo- ta fibrynolitychnoi aktyvnosti v leheniakh schuriv iz tsukrovym diabetom, uskladnenym ishemiiu-reperfuziieu holovnoho mozku [Status of indicators of proteo- and fibrinolytic activity in the lungs of rats with diabetes complicated by ischemia-reperfusion of the brain in the dynamics of its course]. *Clinical and experimental pathology*. 2023;22:3(85):43-7. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.07 (in Ukrainian)
 4. Kmet OG, Filipets ND, Rohovyi YuYe, Hrachova TI, Vepruk YM, Vlasova KV. Assessment of carbacetam effect with cerebral mitochondrial dysfunction of rats with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020;73(3):16-24. doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.02
 5. Pocheniuk KV. Orhanizatsiia nadannia medychnoi dopomohy dytiachomu naselenniu pry tsukrovomu diabeti v Ukraini [Health care provision for children with diabetes in Ukraine]. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2019;19(4):141-7. doi: 10.31718/2077-1096.19.4.141 (in Ukrainian)
 6. Zyoud SH, Shakhshir M, Koni A, Abushanab AS, Shahwan M, Jairoun AA, et al. Mapping the global research landscape on insulin resistance: Visualization and bibliometric analysis. *World J Diabetes*. 2022;13(9):786-98. doi: 10.4239/wjd.v13.i9.786
 7. Li X, Gao Z, Xu L, Li B, Gao H. Over-expression of arginine vasopressin in magnocellular neurosecretory cells of hypothalamus and its potential relationship with development of diabetic nephropathy. *Arch Med Sci*. 2020;19;16(5):1130-9. doi: 10.5114/aoms.2020.92402
 8. Wang Y, Zhao C, Wang Z, Wang C, Feng W, Huang L, et al. Apoptosis of supraoptic AVP neurons is involved in the development of central diabetes insipidus after hypophysectomy in rats. *BMC Neurosci [Internet]*. 2008[cited 2024 May 25];9:54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2442085/pdf/1471-2202-9-54.pdf> doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-54>
 9. Nicola AC, Ferreira LB, Mata MM, Vilhena-Franco T, Leite CM, Martins AB, et al. Vasopressinergic Activity of the Suprachiasmatic Nucleus and mRNA Expression of Clock Genes in the Hypothalamus-Pituitary-Gonadal Axis in Female Aging. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]*. 2021[cited 2024 May 22];12:652733. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8421860/pdf/fendo-12-652733.pdf> doi: 10.3389/fendo.2021.652733
 10. Török B, Varga J, Zelena D. Vasopressin as a Possible Link between Sleep-Disturbances and Memory Problems. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2022[cited 2024 May 22];23(24):15467. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9778878/pdf/ijms-23-15467.pdf> doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232415467>
 9. Nicola AC, Ferreira LB, Mata MM, Vilhena-Franco T, Leite CM, Martins AB, et al. Vasopressinergic Activity of the Suprachiasmatic Nucleus and mRNA Expression of Clock Genes in the Hypothalamus-Pituitary-Gonadal Axis in Female Aging. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]*. 2021[cited 2024 May 22];12:652733. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8421860/pdf/fendo-12-652733.pdf> doi: 10.3389/fendo.2021.652733
 10. Török B, Varga J, Zelena D. Vasopressin as a Possible Link between Sleep-Disturbances and Memory Problems. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2022[cited 2024 May 22];23(24):15467. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9778878/pdf/ijms-23-15467.pdf> doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232415467>
 11. Boychuk TM, Kmet TI. Porivnial'na kharakterystyka aktyvnosti apoptotychnykh protsesiv u kori ryznykh chastok velykykh pivkul' pry eksperymental'nii ishemii-reperfuzii na ti tsukrovoho diabetu [Peculiarities of the influence of streptozotocin-induced diabetes and incomplete ischemiareperfusion of the brain during apoptosis of various neocortical lobes of rats]. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2016;62(2):72-8. doi: <https://doi.org/10.15407/fz62.02.072> (in Ukrainian)
 12. Kim YB, Kim WB, Jung WW, Jin X, Kim YS, Kim B, et al. Excitatory GABAergic Action and Increased Vasopressin Synthesis in Hypothalamic Magnocellular Neurosecretory Cells

- Underlie the High Plasma Level of Vasopressin in Diabetic Rats. *Diabetes*. 2018;67(3):486-95. doi: 10.2337/db17-1042
13. Levyts'kyi VA, Zhurakivs'ka OI, Mis'kiv VA, Zaiats' LM, Petriv RB, Yakymiv YuM, et al., vynakhidnyky; Levyts'kyi VA, Zhurakivs'ka OI, Mis'kiv VA, Zaiats' LM, Petriv RB, Yakymiv YuM, et al., patentovlasnyky. Sposib modeliuвання tsukrovoho diabetu 1-ho typu u tvaryn riznogo viku [The method of modeling diabetes type 1 in animals of different ages]. Patent Ukrainy № 62966. 2011 Ver 26. (in Ukrainian)
14. Szkudelski T. Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Exp Biol Med* (Maywood). 2012;237(5):481-90. doi: 10.1258/ebm.2012.011372
15. Levytskiy VA, Zhurakivska OYa. Ul'trastruktorna orhanizatsiia nadzorovoho yadra hipotalamusu v normi ta pry tsukrovomu diabeti [Ultra-structural organization of supraoptic nucleus of hypothalamus in norm and at diabetes mellitus]. *World of Medicine and Biology*. 2009;3:95-9. (in Ukrainian)

Відомості про авторів:

Власова К. В. – к.мед.н., доцент кафедри медичної біології та генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: cathia143@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8969-105X>

Булик Р. Є. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри медичної біології та генетики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: bulyk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-534X>

Information about authors:

Vlasova K. V. – candidate of medical sciences, associate professor of Medical Biology and Genetics Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: cathia143@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8969-105X>

Bulyk R. Evg. – doctor of medical sciences, professor of Medical Biology and Genetics Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: bulyk@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-534X>

Стаття надійшла до редакції 03.05.2024
© К. В. Власова, Р. Є. Булик

