

Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского  
Биология. Химия. Том 11 (77). 2025. № 4. С. 255–266.

**УДК 616-092.9:616.379-008.64+612.325**  
**DOI 10.29039/2413-1725-2025-11-4-255-266**

## **ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕЛУДКА КРЫС С АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ВВЕДЕНИИ ПРОБИОТИЧЕСКОГО МИКРОБНОГО КОНСОРЦИУМА**

*Ярмолюк Н. С., Джелдубаева Э. Р., Ржевская В. С., Туманянц К. Н.,  
Аединова Д. З., Ковалчук И. О., Борисенко Д. А.*

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь,  
Республика Крым, Россия  
E-mail: nat\_yarm@mail.ru*

Рассмотрена оценка влияния пробиотического микробного консорциума (ПМК) на состояние слизистой оболочки желудка в условиях экспериментального сахарного диабета (СД) у крыс. Выявлено, что индукция СД аллоксаном вызывает значительные структурные нарушения в пилорическом и пищеводном отделах желудка, проявляющиеся атрофией эпителиев. Установлено, что курсовое введение ПМК оказывает комплексный защитный эффект, существенно улучшая морфометрические показатели и способствуя восстановлению гистологической структуры слизистой. Применение многокомпонентных пробиотических консорциумов является перспективным направлением для адъювантной терапии диабетических гастропатий.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, пробиотический микробный консорциум, морфометрический показатель, пилорическая и пищеводная части желудка.

### **ВВЕДЕНИЕ**

В наших предыдущих исследованиях [1] показано, что введение пробиотического микробного консорциума (ПМК) крысам в модели дисбиоза вызывает выраженные морфометрические изменения слизистой желудка. Так, после 14-дневного курса введения ПМК у животных зафиксировано значительное увеличение высоты покровного эпителия пилорической части желудка, а также снижение численности главных клеток. В то же время отмечается рост количества обкладочных и добавочных экзокриноцитов по сравнению с контрольной группой. В ходе моделирования дисбиоза на фоне применения ПМК наблюдалось выраженное утолщение покровного эпителия при одновременном уменьшении толщины железистого слоя слизистой пилорической части желудка, что свидетельствует об активизации защитных механизмов слизистой под воздействием ПМК.

Эти результаты демонстрируют выраженное влияние ПМК на гистологическую организацию желудка и обосновывают необходимость исследования его свойств в других патологических моделях, в частности, в модели аллоксан-индуцируемого

сахарного диабета (СД), характеризующегося выраженными метаболическими и оксидативными нарушениями [2, 3].

Известно, что гипергликемия и оксидативный стресс при СД усиливают процессы воспаления, нарушают микроциркуляцию и вызывают структурные повреждения желудка, что делает этот орган высокочувствительной мишенью для осложнений, таких как диабетическая гастропатия, атрофические изменения слизистой, замедление reparативных процессов и нарушение клеточного состава железистого эпителия [4, 5]. Аллоксан-индуцированная модель диабета широко используется для изучения данных патологических процессов, поскольку аллоксан вызывает выраженную  $\beta$ -цитотоксичность, стойкую гипергликемию и активацию свободно-радикальных механизмов повреждения тканей [6, 7].

Учитывая данные о противовоспалительном, антиоксидантном и цитопротекторном потенциале пробиотиков, их способности улучшать барьерную функцию слизистой и модулировать клеточный гомеостаз желудочно-кишечного тракта [1, 8–10], исследование действия ПМК на морфологическую организацию желудка при аллоксан-индуцированном диабете является актуальным. Именно диабетическая модель позволяет объективно оценить, способен ли ПМК предотвращать или компенсировать повреждения слизистой в условиях выраженных метаболических нарушений, нарушенной микроциркуляции и системного воспаления.

В связи с этим целью данного исследования явилась оценка влияния пробиотического микробного консорциума на морфометрические показатели желудка у крыс с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Работа выполнялась в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» при кафедре физиологии человека и животных и биофизики в рамках программы исследований № АААА-А21-121011990099-6 «Физиологические механизмы биологического действия факторов разной природы и интенсивности» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Эксперименты проводились на белых половозрелых крысах-самцах линии *Wistar*, которые были специально выведены для лабораторных исследований. Общая выборка составила 30 здоровых крыс массой 300 г, разделенных на 3 экспериментальные группы по 10 особей в каждой. Животным второй (Ал) и третьей (Ал+Пб) групп моделировали сахарный диабет путем внутрибрюшинного введения аллоксана в дозе 100 мг/кг в течение трех дней. Животным третьей группы (Ал+Пб) дополнительно интрагастрально вводили 1 % раствор ПМК по 3 мл в течение 21 суток. Животным первой (К) и второй (Ал) групп вводили эквивалентные объемы физраствора.

Синтез исследуемого ПМК осуществлялся на кафедре ботаники, физиологии растений и биотехнологии ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» под руководством Ржевской В. С. В состав консорциума входили штаммы пробиотических микроорганизмов: *Lactobacillus parabuchneri* ВКМ В-3553D, *Lactobacillus plantarum* ВКМ В-3552D, *Lactobacillus acidophilus*

ВКМ В-3563D, *Enterococcus faecium* ВКМ В-3551D и *Brettanomyces bruxellensis* ВКМ Y-3064D. Все штаммы депонированы во Всероссийской коллекции микроорганизмов. Культивирование микроорганизмов выполняли в биореакторе Minifors 2 объёмом 4 л (Minifors 2 НТ, Швейцария) при температуре 32 °C и скорости перемешивания 50 об/мин в течение трёх суток. Количественный учёт микроорганизмов в консорциуме осуществляли методом предельных разведений. Биологическая концентрация полученного консорциума составляла 1,3·10<sup>9</sup> КОЕ.

Животных выводили из эксперимента путем декапитации. Подготовка гистологического материала осуществлена в ЦКП «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского». Гистологические препараты готовили в соответствии со стандартными методиками. Фиксировали фрагменты пищеводной части (cardiaca) и тела (corpus) желудка в 10 %-м забуференном формалине (рН 7,2) в течение 24 часов. После этого осуществляли дегидратацию и пропитку парафином в микроволновом гистологическом процессоре LOGOS (Mielstone, Италия) с использованием программы, рекомендованной производителем. Пропитанные парафином кусочки органов заливали в блоки, из которых изготавливали полутонкие срезы толщиной 4 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [11].

Гистопрепараты просматривали под микроскопом DM2000 с объективами Plan5x, 10x и 40x и фотографировали камерой DFC295 (Leica). Морфометрические измерения выполняли на микрофотографиях в программе ImageJ с использованием шкалы TS-M1 PW106011 (1div=0.01mm) stage micrometer, используя метод наложения точечных морфометрических сеток [11]. На увеличении х10 измеряли толщину слизистой оболочки, высоту эпителия и желез; сумму высоты эпителия и желез в последствии должна быть равна толщине слизистой оболочки. Также измеряли толщину слизистой и рогового слоя пищеводной части желудка крыс.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США) и Microsoft Excel 2016. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Поскольку в большинстве случаев данные не соответствовали нормальному распределению, межгрупповые различия определяли с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса с последующим апостериорным анализом по Данну (Bonferroni-Dunn). Процентные различия между группами рассчитывали на основании медианных значений. Уровень статистической значимости принимали равным  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При проведении морфологического исследования стенок желудка крыс первой группы показано, что ее строение соответствовало нормальному, с учетом особенностей данного вида [12]. Так, слизистая оболочка пилорической части желудка сохраняла нормальную архитектонику. Фундальные железы располагались упорядоченно, их длина и плотность соответствовали физиологической норме. Главные и париетальные клетки имели чёткие морфологические контуры, без признаков дистрофии и вакуолизации (рис. 1). Морфометрические показатели желудка находились в пределах нормативных значений (табл. 1).

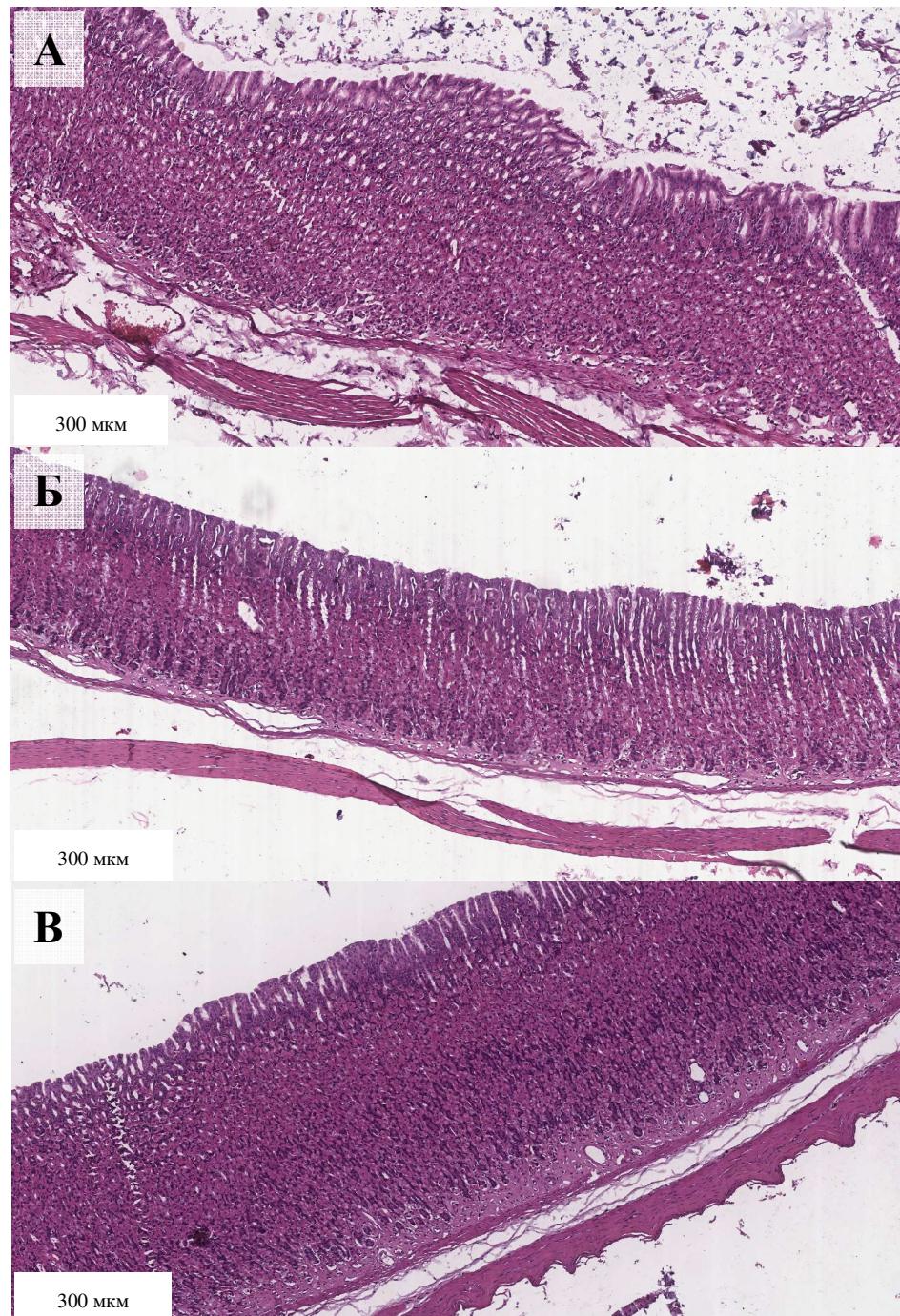


Рис. 1. Гистологические срезы пилорической части желудка крыс в контроле (А), при аллоксан-индуцированном диабете (Б), при введении пробиотического микробного консорциума на фоне аллоксан-индуцированного диабета (В).

Таблица 1

**Морфометрические показатели желудка крыс в контроле (К), с аллоксан-индуцированным диабетом (Ал) при введении пробиотического микробного консорциума (Ал+Пб)**

Показатели	Экспериментальные группы		
	К	Ал	Ал+Пб
Пилорическая часть желудка			
Толщина слизистой оболочки, мкм	595,1 (561,2; 662,5)	606,9 (529,1; 695,7) $p_{1,2}=0,1903$	909,7 (662,6; 1028,0) $p_{1,3}<0,0001$ $p_{2,3}<0,0001$
Толщина покровного эпителия, мкм	184,1 (138,9; 240,3)	146,4 (117,3; 172,9) $p_{1,2}=0,0007$	201,2 (173,6; 255,0) $p_{1,3}=0,1763$ $p_{2,3}<0,0001$
Толщина железистого эпителия, мкм	318,7 (279,7; 482,2)	290,4 (249,5; 378,7) $p_{1,2}=0,1903$	508,12 (332,3; 620,2) $p_{1,3}=0,0006$ $p_{2,3}=0,0001$
Толщина шеечной части, мкм	120,8 (96,6; 182,7)	160,3 (134,1; 197,8) $p_{1,2}<0,0001$	166,2 (132,6; 200,0) $p_{1,2}<0,0001$ $p_{2,3}=0,2416$
Пищеводная часть желудка			
Толщина слизистого слоя, мкм	85,6 (68,3; 96,5)	69,3 (61,2; 80,7) $p_{1,2}=0,0352$	78,2 (53,7; 91,2) $p_{1,3}=0,2582$ $p_{2,3}=0,1385$
Толщина рогового слоя, мкм	23,8 (20,0; 31,9)	29,6 (18,7; 36,9) $p_{1,2}=0,3798$	20,3 (16,5; 32,3) $p_{1,3}=0,3751$ $p_{2,3}<0,0091$

*Примечание:* указаны медианы, значения нижнего и верхнего квартилей (Me (Q25:Q75)); n – количество животных в группе; p<sub>1,2</sub>, p<sub>1,3</sub>, p<sub>2,3</sub> – уровень значимости отличий по критерию Данна между группами, обозначенными 1, 2, 3 соответственно

У крыс второй группы с аллоксан-индуцированным диабетом на гистопрепаратах желудка выявлены значительные морфофункциональные нарушения слизистой оболочки. Архитектоника фундальных желез была резко нарушена, отмечалась их деформация. Эпителий демонстрировал участки деструкции. Главные и париетальные клетки характеризовались дистрофическими изменениями, проявляющимися вакуолизацией, цитоплазматической зернистостью и утратой нормальной структуры (рис. 1). Строма пластинки и подслизистая основа пилорической части желудка была отёчна, отмечалось разрыхление коллагеновых структур. В сосудистом русле наблюдалась локальная кровоизлияния.

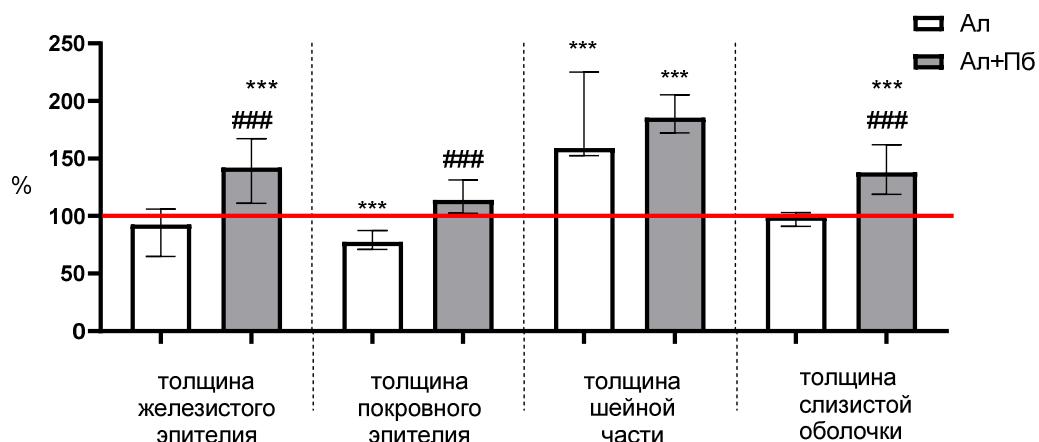


Рис. 2. Изменение толщины пилорической части желудка крыс на фоне аллоксан-индуцированного диабета (Ал) и при введении пробиотического микробного консорциума (Пб) (по сравнению с показателями крыс контрольной группы, принятых за 100 %).

*Примечание:* \* – достоверность различий по критерию Данна относительно контрольной группы (\*\* –  $p < 0,001$ )

# – достоверность различий по критерию Данна относительно группы Аллоксан (### –  $p < 0,001$ ).

Морфометрический анализ пилорической части желудка у животных второй группы (Ал) показал отсутствие грубых структурных изменений на уровне общей архитектоники слоя. При этом толщина покровного эпителия уменьшилась на 20,4 % ( $p = 0,007$ ) относительно контроля, что свидетельствует о поверхностной дистрофии слизистой желудка. Толщина шеекной части желез у крыс второй группы увеличилась на 32,7 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой животных.

Толщина слизистого слоя пищеводной части желудка у крыс второй группы уменьшалась на 52,9 % ( $p = 0,035$ ) относительно контроля, что отражает дистрофические изменения многослойного плоского эпителия. При этом толщина рогового слоя увеличилась на 9,3 % ( $p = 0,379$ ) по сравнению с контрольной группой животных.

Таким образом у крыс второй группы аллоксан-индуцированный диабет вызвал дистрофию покровного эпителия пилорической части, снижение толщины эпителия пищеводной зоны и утолщение шеекной части желез.

У животных третьей группы при введении ПМК на фоне аллоксан-индуцированного диабета морфологические повреждения слизистой оболочки были менее выражены (рис. 1, В). Архитектоника желез частично сохранена, их длина и плотность была больше, чем на гистопрепаратах у крыс второй группы. В структуре секреторных клеток пилорической части желудка выраженность вакуолизации была

меньше, проявлялись морфологические характеристики близкие к нормальным. Строма пластинки характеризовалась умеренным отёком, подслизистая основа сохраняла более плотную и однородную структуру.

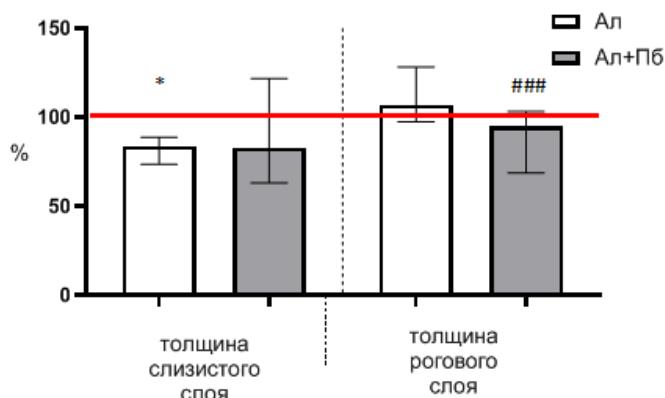


Рис. 3. Изменение толщины пищеводной части желудка крыс на фоне аллоксан-индуцированного диабета и при введении пробиотического микробного консорциума (по сравнению с показателями крыс контрольной группы, принятых за 100 %).

*Примечание:* \* – достоверность различий по критерию Данна относительно контрольной группы (\* –  $p < 0,05$ ); # – достоверность различий по критерию Данна относительно группы Алоксан (### –  $p < 0,001$ ).

При анализе морфометрических показателей желудка крыс третьей группы в пилорической части отмечено увеличение толщины слизистой оболочки на 52,9 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем, а относительно значений второй группы – на 49,9 % ( $p < 0,001$ ). Толщина покровного эпителия увеличивалась на 37,4 % по сравнению со второй группой животных ( $p < 0,0001$ ). Толщина железистого эпителия также была увеличена по сравнению с первой и второй группой животных на 59,4 % ( $p = 0,006$ ) и 74,9 % ( $p = 0,001$ ) соответственно. Толщина шеечной части желез оставалась увеличенной относительно контрольных значений на 37,6 % ( $p < 0,001$ ), но не отличалась от такового показателя во второй группе.

Толщина слизистого слоя пищеводной части у крыс в третьей группе не отличалась от контроля и второй группы животных. При этом толщина рогового слоя была достоверно ниже, чем во второй группе на 31,4 % ( $p = 0,009$ ) и соответствовала значениям контроля.

Следовательно, введение ПМК вызывало значительное восстановление структур слизистой оболочки желудка крыс: нормализацию толщины покровного эпителия, гиперплазию железистого эпителия, восстановление структуры рогового слоя, достоверное увеличение общей толщины слизистой пилорического отдела.

Таким образом, морфологический анализ гистопрепараторов желудка выявил у животных второй группы выраженные дистрофические, воспалительные и сосудистые нарушения слизистой оболочки. Зарегистрировано увеличение толщины

слизистой оболочки и шеечной части желез пилорической части желудка, что при уменьшении толщины железистого и покровного эпителиев указывает на развитие дистрофических процессов. Значимое снижение толщины слизистой оболочки пищеводного отдела свидетельствует о нарушениях микроциркуляции и ухудшении трофики тканей желудочно-кишечного тракта при гипергликемии [13], диабетической гастропатии [14, 15].

У крыс третьей группы после курса введения ПМК на фоне аллоксан-индуцированного диабета отмечается сохранение структуры эпителия пилорической части желудка, снижение выраженности дистрофии железистого аппарата, уменьшение воспалительной реакции и нормализация сосудистого русла. Наблюдается увеличение толщины слизистой оболочки пилорической и шеечной части желудка относительно значений контрольной группы животных. Эти изменения свидетельствуют об активации регенерационных процессов и восстановлении клеточного обновления. Рост толщины железистого и покровного эпителиев относительно контрольной группы указывает на нормализующее действие ПМК на структурные компоненты железистой части желудка. Подобный эффект согласуется с данными литературы, где показано, что пробиотики повышают выживаемость эпителиальных клеток, стимулируют выработку муцина, уменьшают оксидативный стресс и усиливают регенерацию слизистой желудка [16, 17]. Учитывая присутствие в составе ПМК штаммов *Lactobacillus plantarum*, *L. acidophilus* и *Enterococcus faecium*, подобное восстановление может быть связано с продукцией короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), стимуляцией иммунных факторов и снижением воспалительной инфильтрации.

Таким образом, введение ПМК крысам в модели аллоксан-индуцированного диабета вызывает гастропротекторный эффект, проявляющийся восстановлением толщины слизистой оболочки, увеличением толщины эпителиальных слоев, нормализацией структуры железистого аппарата, снижением степени пограничного гиперкератоза, частичным восстановлением морфометрии пищеводного отдела. Механизм действия ПМК включает снижение уровня оксидативного стресса, модуляцию микробиоты и продукцию метаболитов, улучшение барьера функции, стимуляцию клеточной пролиферации и reparации, уменьшение воспалительных процессов.

Результаты исследования расширяют представления о морфофункциональных эффектах ПМК в условиях метаболических и оксидативных нарушений и обосновывают необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований, направленных на уточнение механизмов действия ПМК. Полученные данные подтверждают перспективность применения ПМК в качестве дополнительного терапевтического средства при диабетических гастропатиях, что согласуется с современными концепциями пробиотической терапии хронических метаболических заболеваний.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведённое морфологическое и морфометрическое исследование показало, что аллоксан-индуцированный сахарный диабет у крыс приводит к выраженным морфологическим изменениям стенки желудка, проявляющимся увеличением

толщины слизистой оболочки и шеечной части желез при одновременном уменьшении толщины железистого и покровного эпителиев, а также снижением толщины слизистой пищеводного отдела и усилением рогового слоя. Эти изменения отражают развитие атрофических и дистрофических процессов, типичных для диабетической гастропатии.

Введение ПМК животным с аллоксан-индуцированным диабетом способствует частичному восстановлению морфометрических показателей желудка: увеличению толщины слизистой и железистого эпителия пилорического отдела, снижению выраженности изменений в пищеводном отделе, уменьшению толщины рогового слоя по сравнению с диабетическими животными. Полученные результаты свидетельствуют о гастропротекторном действии ПМК.

Сопоставление полученных данных с литературными сведениями подтверждает то, что применение ПМК может рассматриваться как перспективное направление дополнительной терапии диабетических поражений желудочно-кишечного тракта, направленное на коррекцию и профилактику структурных нарушений слизистой.

Результаты исследования расширяют представления о морффункциональных эффектах ПМК в условиях выраженных метаболических и оксидативных нарушений и обосновывают необходимость дальнейших экспериментальных и клинических исследований, направленных на уточнение механизмов действия ПМК.

*Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Экспериментальная физиология и биофизика» и ЦКП «Молекулярная биология» в рамках инициативной темы № АААА-А21-121011990099-6 «Физиологические механизмы биологического действия факторов разной природы и интенсивности» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».*

#### **Список литературы**

1. Джелдубаева Э. Р. Анализ морфометрических показателей желудка у крыс при введении пробиотика / Джелдубаева Э. Р., Ярмолюк Н. С., Ржевская В. С., Макалиш Т. П., Туманянц К. Н., Аединова Д. З., Назырова Л. Э. // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2024. – Т. 10, № 3. – С. 55–68.
2. Radenković M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art / Radenković M., Stojanović M., Prostran M. // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. – 2016. – 78. – P. 13–31.
3. Oyenih A. B. Antioxidant strategies in the management of diabetic complications / Oyenih A. B., Ayeleso A. O., Oguntibeju O. O. // Journal of Diabetes Research. – 2015 – 2015. – P. 1–11.
4. Kornelius E. Hyperglycemia triggers Toll-like receptor-mediated inflammation in pancreatic  $\beta$ -cells. / Kornelius E., Lin C. L., Chang H. H., et al. // J Biol Chem. – 2015. – 290(6). – P. 2917–2928.
5. Vazzana N. Diabetes mellitus and thrombosis. / Vazzana N., Ranalli P., Cuccurullo C., Davi G. // Thromb Res. – 2012 – 129(3) – P. 371–377.
6. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. / Lenzen S. // Diabetologia. – 2008. – 51(2). – P. 216–226.
7. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. / Szkudelski T. // Physiol Res. – 2001. – 50. – P. 536–546.
8. Plaza-Díaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Vilchez-Padial L.M., Gil A. Evidence of anti-inflammatory effects of probiotics and symbiotics. / Plaza-Díaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Vilchez-Padial L.M., Gil A. // Nutrients. – 2019. – 11(1). – P. 14.

9. Sharma P. Role of probiotics in diabetes: A review. / Sharma P., Devi S. // J Diabetes Metab Disord. – 2021. – 20. – P. 1641–1648.
10. Xu K. Probiotics alleviate oxidative stress and tissue injury in diabetic models: A systematic review. / Xu K., Chen X., Zhang Y., et al. // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – 13. – P. 925481.
11. Мустафина Л. Р. Частный курс гистологии: учебное пособие: в 2 частях / Л. Р. Мустафина, А. В. Герасимов, А. В. Потапов [и др.]. – Томск: СибГМУ, 2022. – 169 с.
12. Самоделкин Е. И. Гистологическая и гипсометрическая характеристики слизистой оболочки желудка интактных не инбредных белых крыс // Е. И. Самоделкин, П. В. Косарева, Л. А. Четвертных, О. В. Шинкарик [и др.] // Биология и экспериментальная медицина. – 2011. – № 2. – С. 108–113.
13. Matough F. A. The role of oxidative stress in diabetes mellitus and complications. / Matough F. A., Budin S. B., Hamid Z. A., Alwahaibi N., Mohamed J. // International Journal of Molecular Sciences. – 2012. – 13(5). – P. 600–620. <https://doi.org/10.3390/ijms13056042>
14. Abrahamsson H. Gastrointestinal complications in diabetes: pathophysiology, diagnosis, and management. / Abrahamsson H., Kullberg B. // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. – 2020. – P. 44–45:101668.<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2019.101668>;
15. Tariq H. Histopathological changes in the stomach of diabetic rats: role of oxidative stress. / Tariq H., Qamar K., Abbas G., et al. // Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. – 2013. – 12. – P. 51. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-51>
16. Zhang X. Probiotic Lactobacillus protects gastric mucosa from injury via suppressing oxidative stress in rats. / Zhang X., Chen Y., Zhu J., Zhang M. // Digestive Diseases and Sciences. – 2018. – 63(1). – P. 205–214. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4837-5>
17. Forsyth C. B. Lactobacillus GG inhibits apoptosis and oxidative stress in the gastric mucosa of ethanol-fed rats. / Forsyth C. B., Banan A., Farhadi A., Fields J. Z., Jakate S., Keshavarzian A. // American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2009. – 296(6). – P. G1162–G1170. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90569.2008>

## **CHANGE IN MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE RAT STOMACH INDUCED BY ALLOXAN-RELATED DIABETES WITH THE INTRODUCTION OF A PROBIOTIC MICROBIAL CONSORTIUM**

***Yarmolyuk N. S., Dzheldubaeva E. R., Rzhevskaya V. S., Tumanyants K. N.,  
Aedinova D. Z., Kovalchuk I. O., Borisenko D. A.***

***V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia  
E-mail: nat\_yarm@mail.ru***

Considering the data on the anti-inflammatory, antioxidant, and cytoprotective potential of probiotics, their ability to improve mucosal barrier function, and to modulate cellular homeostasis of the gastrointestinal tract, studying the effect of the probiotic microbial consortium (PMC) on the morphological organization of the stomach in alloxan-induced diabetes is highly relevant.

The diabetic model allows for an objective assessment of whether the PMC can prevent or compensate for mucosal damage under conditions of significant metabolic disturbances, impaired microcirculation, and systemic inflammation.

Therefore, the aim of this study was to evaluate the influence of the probiotic microbial consortium on the morphometric parameters of the stomach in rats with alloxan-induced diabetes.

The experiments were conducted on adult male Wistar rats, specifically bred for laboratory research. The total sample consisted of 30 healthy rats weighing approximately 300 grams, divided into three experimental groups of 10 animals each.

In the second (Al) and third (Al+Probiotics) groups, diabetes mellitus was induced by intraperitoneal administration of alloxan at a dose of 100 mg/kg for three days. Additionally, rats in the third group (Al+Probiotics) received intra-gastric administration of a 1 % probiotic microbial consortium (PMC) solution at a volume of 3 ml daily for 21 days. Rats in the first (Control, C) and second (Al) groups were given equivalent volumes of saline solution.

The conducted morphological and morphometric study demonstrated that alloxan-induced diabetes mellitus in rats leads to significant changes in the structure of the stomach wall. These changes include an increase in the thickness of the mucous membrane and the cervical part of the glands, along with a decrease in the thickness of the glandular and covering epithelium, as well as a reduction in the mucosal thickness of the esophageal section and an increase in the keratinized layer. These alterations reflect the development of atrophic and dystrophic processes characteristic of diabetic gastropathy.

The administration of the probiotic microbial consortium (PMC) to animals with alloxan-induced diabetes contributes to partial recovery of the morphometric parameters of the stomach. Specifically, it increases the thickness of the mucosa and the glandular epithelium of the pyloric section, reduces the severity of changes in the esophageal section, and decreases the thickness of the keratinized layer compared to diabetic animals.

These results indicate the gastroprotective effect of the probiotic microbial consortium.

**Keywords:** diabetes mellitus, probiotic microbial consortium, morphometric parameter, pyloric and esophageal parts of the stomach.

#### References

1. Dzheldubaeva E. R., Yarmolyuk N. S., Rzhevskaya V. S., Makalish T. P., Tumanyants K. N., Aedinova D. Z., Nazyrova L. E. Analysis of the morphometric indicators of the stomach in rats when a probiotic is administered, *Scientific Notes of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky. Biology. Chemistry*, **10**, 3, 55 (2024).
2. Radenković M., Stojanović M., Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, **78**, 13(2016).
3. Oyenihu A. B., Ayeleso A. O., Oguntibeju O. O. Antioxidant strategies in the management of diabetic complications, *Journal of Diabetes Research*, **2015**, 1 (2015).
4. Kornelius E., Lin C. L., Chang H. H., et al. Hyperglycemia triggers Toll-like receptor-mediated inflammation in pancreatic  $\beta$ -cells. *J Biol Chem.*, **290**(6), 2917 (2015).
5. Vazzana N., Ranalli P., Cuccurullo C., Davì G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res.*, **129**(3), 371 (2012).
6. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia.*, **51**(2), 216 (2008).
7. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.*, **50**, 536 (2001).

8. Plaza-Díaz J., Ruiz-Ojeda F. J., Vilchez-Padial L. M., Gil A. Evidence of anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics. *Nutrients.*, **11(1)**, 14. (2019).
9. Sharma P., Devi S. Role of probiotics in diabetes: A review. *J Diabetes Metab Disord.*, **20**, 1641 (2021).
10. Xu K., Chen X., Zhang Y., et al. Probiotics alleviate oxidative stress and tissue injury in diabetic models: A systematic review. *Frontiers in Endocrinology.* 2022;13:925481.
11. Mustafina L. R., Gerasimov A. V., Potapov A. V. [et al.]. *Private Course of Histology: Textbook: in 2 parts*, 169 (Tomsk: SibGMU, 2022).
12. Samodelkin, E. I., Kosareva P. V., Chetvernykh L. A., Shinkarik O. V. [et al.] Histological and hyposometric characteristics of the gastric mucosa of intact non-inbred white rats, *Biology and Experimental Medicine*, **2**, 108 (2011).
13. Matough F. A., Budin S. B., Hamid Z. A., Alwahaibi N., Mohamed J. The role of oxidative stress in diabetes mellitus and complications, *International Journal of Molecular Sciences*, **13(5)**, 600 (2012) <https://doi.org/10.3390/ijms13056042>
14. Abrahamsson H., Kullberg B. Gastrointestinal complications in diabetes: pathophysiology, diagnosis, and management. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **44**, 101668. (2020) <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2019.101668>;
15. Tariq H., Qamar K., Abbas G., et al. Histopathological changes in the stomach of diabetic rats: role of oxidative stress. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **12**, 51 (2013) <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-51>
16. Zhang X., Chen Y., Zhu J., Zhang M. Probiotic Lactobacillus protects gastric mucosa from injury via suppressing oxidative stress in rats. *Digestive Diseases and Sciences*, **63(1)**, 205 (2018) <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4837-5>
17. Forsyth C. B., Banan A., Farhadi A., Fields J. Z., Jakate S., Keshavarzian A. Lactobacillus GG inhibits apoptosis and oxidative stress in the gastric mucosa of ethanol-fed rats. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, **296(6)**, G1162 (2009). <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90569.2008>