

УДК 616.631:612.465 - 57.089

DOI 10.29039/2413-1725-2025-11-3-98-107

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНИКА КРЫС С АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ВВЕДЕНИИ ПРОБИОТИЧЕСКОГО МИКРОБНОГО КОНСОРЦИУМА

*Джелдубаева Э. Р., Ярмолюк Н. С., Ржевская В. С., Туманянц К. Н.,
Назырова Л. Э., Борисенко Д. А.*

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь,
Республика Крым, Российская Федерация
E-mail: delviza@mail.ru*

В настоящем исследовании изучено влияние пробиотического микробного консорциума (ПМК) на морфологическое состояние тонкой кишки у крыс с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом. Показано, что введение ПМК в течение 21 дня способствовало восстановлению структуры слизистой оболочки, удлинению ворсинок, увеличению количества бокаловидных клеток, снижению признаков воспаления и повышению толщины эпителия. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном регенеративном и противовоспалительном действии ПМК и подтверждают перспективность его применения в составе комплексной терапии диабетической энтеропатии.

Ключевые слова: аллоксан, диабетическая энтеропатия, кишечник, пробиотический микробный консорциум, морфометрия, крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания желудочно-кишечного тракта являются частыми осложнениями сахарного диабета (СД). На фоне гипергликемии, нарушения в системе микроциркуляции и оксидативного стресса происходят деструктивно-дистрофические изменения слизистой оболочки кишечника, сопровождающиеся нарушением секреторной, барьерной и моторной функций, что проявляется в виде атрофии эпителия, нарушении секреции и регенерации ткани [1, 2].

Модель аллоксан-индуцированного диабета у крыс широко используется как экспериментальная модель инсулинозависимого диабета. Аллоксан оказывает токсическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы, вызывая выраженный гипергликемический синдром и сопутствующие патологические изменения в органах-мишенях, включая желудок [3]. Изучение морфометрических изменений слизистой оболочки кишечника у таких животных позволяет объективно оценить степень трофических нарушений и эффективность восстановительной терапии.

Одним из перспективных направлений в коррекции диабетических осложнений, в том числе со стороны кишечника, в настоящее время считается использование пробиотических микробных консорциумов (ПМК) – комплексов симбиотически

взаимодействующих штаммов микроорганизмов, способных модулировать состояние кишечной микробиоты и стимулировать репаративные процессы в эпителии. Согласно литературным данным [4, 5], пробиотики обладают способностью снижать уровень глюкозы крови, нормализовать состояние слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, восстанавливать барьерную функцию за счёт стимуляции локального иммунитета, активации антиоксидантной системы и повышения метаболической активности эпителия. Отдельные штаммы (например, *Lactobacillus plantarum*, *L. casei*, *Bifidobacterium bifidum*) демонстрируют способность снижать экспрессию провоспалительных цитокинов, повышать уровень муцинов и способствовать восстановлению структуры кишечной стенки [6]. ПМК усиливают эффект за счёт сочетания штаммов с разным механизмом действия – от прямой защиты эпителия до продукции короткоцепочечных жирных кислот, улучшающих энергетическое обеспечение энтероцитов. Однако, несмотря на растущий интерес к этому направлению, остаётся недостаточно изученной эффективность ПМК при диабетической энтеропатии, особенно в условиях тяжёлой гипергликемии.

Таким образом, изучение морфологических показателей кишечника у крыс с аллоксан-индуцированным диабетом после введения ПМК представляет актуальное направление, способное расширить представления о возможностях использования пробиотиков в составе комплексной терапии СД и его осложнений. Полученные результаты могут способствовать формированию новых подходов к коррекции кишечной дисфункции при СД.

В связи с вышеизложенным целью работы явилось оценка изменений морфометрических показателей кишечника крыс после 21-суточного курса пробиотического микробного консорциума в модели аллоксанового сахарного диабета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» при кафедре физиологии человека и животных и биофизики ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» в рамках выполнения НИР № АААА-А21-121011990099-6.

Экспериментальные исследования выполнены на 30 половозрелых самцах крыс линии Wistar (масса 300–350 г), содержащихся согласно требованиям ГОСТ 33216-2014 и нормативным рекомендациям по уходу за лабораторными животными. Все манипуляции соответствовали национальному законодательству и положениям Базельской декларации, одобрены локальным комитетом по биоэтике КФУ им. В. И. Вернадского (протокол № 5, 2022 г.).

Животные были случайным образом распределены на три экспериментальные группы (по 10 особей в каждой):

- Контрольная группа (К) получала интрагастрально 3 мл воды ежедневно в течение 21 суток;

- Группа с моделированием аллоксан-индуцированного диабета (Ал) получала внутривентриально аллоксана моногидрат (мезоксалиномочевина, «Диаэм», Россия) в дозе 100 мг/кг на протяжении трёх дней, после чего также интрагастрально вводилась вода [7];
- Группа Ал+ПБ в аналогичных условиях моделирования диабета с 11-го дня эксперимента дополнительно получала ПМК интрагастрально в виде 1 %-го раствора объёмом 3 мл ежедневно в течение 21 дня.

Контроль уровня глюкозы крови осуществлялся в ходе эксперимента из капиллярной крови хвоста с использованием глюкометра «iCheck» («Diamedical», Великобритания).

Пробиотический консорциум был синтезирован на кафедре ботаники и физиологии растений из депонированных штаммов, зарегистрированных во Всероссийской коллекции микроорганизмов (ВКМ): *Lactobacillus parabuchneri* ВКМ В-3553D, *Lactobacillus plantarum* ВКМ В-3552D, *Lactobacillus acidophilus* ВКМ В-3563D, *Enterococcus faecium* ВКМ В-3551D, *Brettanomyces bruxellensis* ВКМ Y-3064D.

Штаммы культивировали совместно в жидкой питательной среде MRS следующего состава (г/л): ферментативный пептон – 10,0; дрожжевой экстракт – 4,0; твин-80 – 1,0 мл; мясной экстракт – 8,0; глюкоза – 20,0; KH_2PO_4 – 2,0; $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ – 5,0; $(\text{NH}_4)_2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ – 2,0; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ – 0,05; pH – 6,3. Стерилизация среды производилась при 0,75 атм в течение 20 мин.

Культивирование осуществляли в биореакторе Minifors 2 (Infors HT, Швейцария) при температуре 32 °C, аэрации 50 об/мин, в течение 72 часов. Количественный состав определяли методом серийных разведений, итоговая концентрация составила $1,3 \times 10^9$ КОЕ/мл.

На 22-е сутки все животные выводились из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом. Объектом гистологического анализа являлись образцы тонкой кишки, обработка которых проводилась в ЦКП «Молекулярная биология» Медицинского института им. С. И. Георгиевского.

Биоматериал фиксировали в 10 % нейтральном формалине (pH 7,2), затем дегидратировали, заливали в парафин (использовался микроволновой процессор LOGOS, Milestone, Италия), изготавливали срезы толщиной 4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином [8].

Морфометрический анализ проводили с использованием программы Aregio ImageScore (v12.4.6.5003). При увеличении $\times 8$ измеряли толщину слизистой оболочки (3–5 замеров/фото) и длину и ширину ворсинок. При увеличении $\times 40$ – высоту эпителиоцитов (3–5 замеров); количество бокаловидных клеток в поле зрения.

Статистический анализ данных проводили в GraphPad Prism 8 и MS Excel 2010. Проверка нормальности распределения осуществлялась по критерию Шапиро–Уилка. Сравнение между группами проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна. Уровень статистической значимости установлен на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе морфометрических данных кишечника, показано, что они у животных первой контрольной группы (К) находились в пределах нормативных значений (табл. 1) [15].

Таблица 1.

Морфометрические показатели кишечника крыс в контроле (К), с аллоксан-индуцированным диабетом (Ал) при введении пробиотического микробного консорциума «Пробиовит» (Ал+ПБ)

Показатели	Экспериментальная группа		
	К (1)	Ал (2)	Ал+ПБ (3)
Толщина слизистой, мкм	749,43 (673,51; 832,18)	622,69 (538,18; 740) $p_{1,2} < 0,0004$	873,64 (728,87; 991,85) $p_{1,3} < 0,02$ $p_{2,3} < 0,0001$
Длина ворсинок, мкм	529,37 (484,98; 599,33)	426,14 (370,86; 516,95) $p_{1,2} < 0,0002$	662,88 (541,04; 795,99) $p_{1,3} < 0,0015$ $p_{2,3} < 0,0001$
Ширина ворсинки, мкм	81,04 (71,23; 93,94)	90,04 (76,77; 98,76)	85,22 (70,27; 98,65)
Высота стромы эпителия ворсинок, мкм	69,64 (59,36; 79,43)	66,12 (54,58; 85,44)	61,25 (51,91; 93,71)
Толщина эпителиоцитов, мкм	29,77 (26,79; 34,21)	25,45 (22,01; 29,36) $p_{1,2} < 0,0009$	31,37 (27,64; 35,81) $p_{2,3} < 0,0001$

Примечание: Указаны медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me (Q25:Q75)). $p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении со значениями контрольной группы животных по критерию Данна.

На гистологическом срезе тонкой кишки крыс контрольной группы видна чётко выраженная типичная структура слизистой оболочки, соответствующая физиологической норме (рис. 1). Ворсинки вытянутые, тонкие, равномерно распределены, с чётко очерченными границами, эпителий однорядный, призматический, Подслизистая основа умеренно выражена, сосуды и соединительнотканые структуры сохранены.

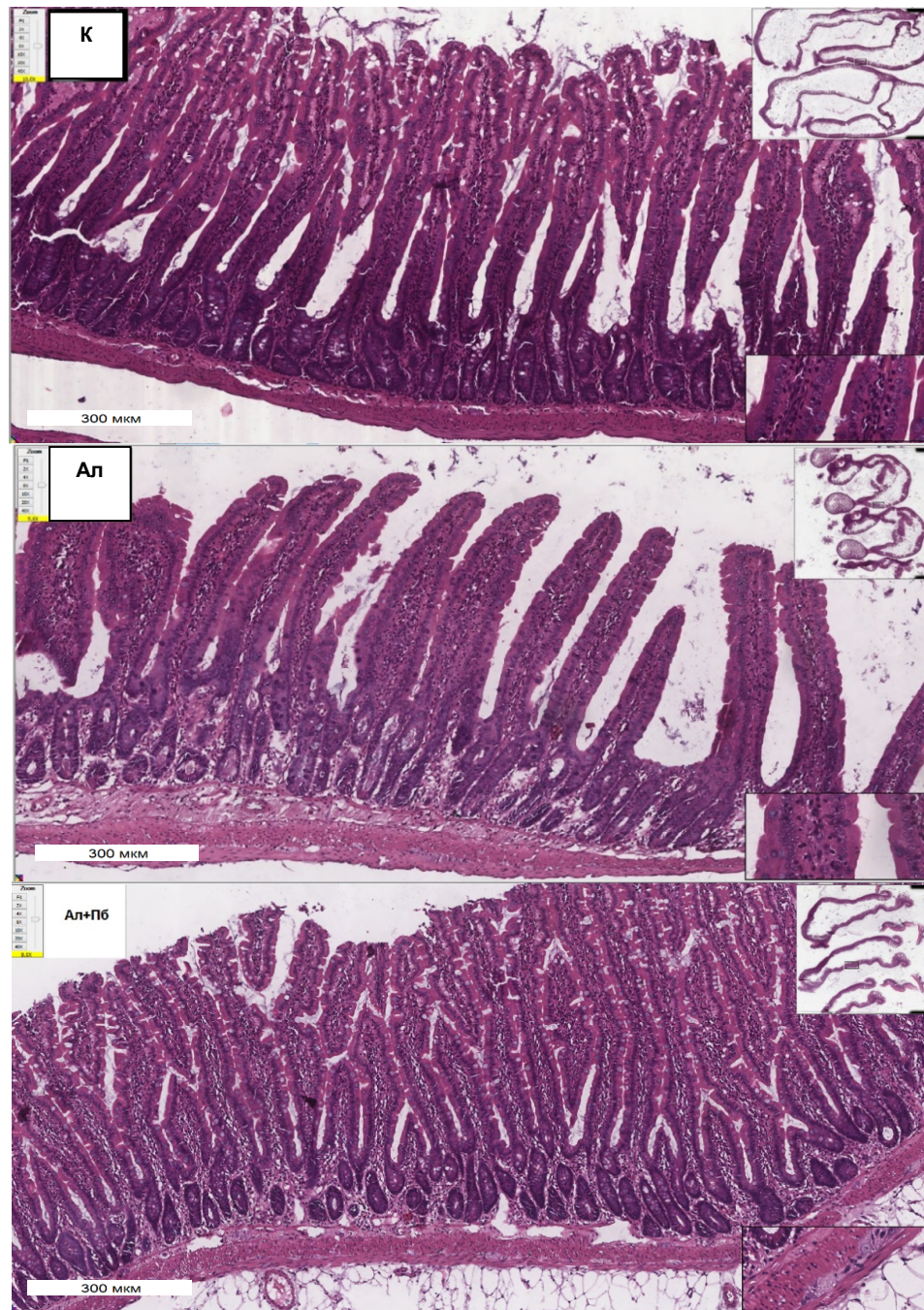


Рис. 1. Гистологические срезы кишечника крыс в контроле (К), с аллоксан-индуцированным диабетом (Ал) при введении пробиотического микробного консорциума «Пробиовит» (Ал+Пб) (ув. x8)

У крыс второй группы (Ал) в модели аллоксан-индуцированного диабета отмечается укорочение ворсинок, некоторые фрагментированы (рис. 1). Клетки эпителия частично разрушены, встречаются участки оголённой базальной мембраны. Бокаловидные клетки представлены в меньшем количестве, что указывает снижение мукоидной секреции. Подслизистая оболочка умеренно отёчна, с выраженной сосудистой реакцией. Наблюдаются признаки воспалительной инфильтрации. Данная картина свидетельствует о развитии воспалительного процесса и дистрофических изменений в кишечнике. Среди морфометрических изменений отмечается уменьшение толщины слизистой кишечника (на 16,91 %; $p < 0,0004$), длины ворсинок (на 19,50 %; $p < 0,0002$), толщины эпителиоцитов (на 14,49 %; $p < 0,0009$), высоты стромы эпителия ворсинок (на 5,04 %), а также незначительное увеличение ширины ворсинок в сравнении с соответствующими показателями у крыс в контроле (табл. 1).

Это свидетельствует о том, что введение аллоксана привело к разрушению структуры кишечника, истончению слизистой оболочки, повреждению клеток эпителия. Увеличение ширины ворсинок при аллоксане с отеком и нарушением структуры из-за воспалительного процесса. Эти изменения полностью согласуются с литературными данными, где показано, что диабетическая энтеропатия сопровождается снижением пролиферации и увеличением апоптоза клеток эпителия, нарушением муцин-продуцирующих клеток и усилением окислительного стресса [9]. Показано также, что аллоксан вызывает избыточное образование активных форм кислорода, нарушает антиоксидантную защиту и повреждает ДНК и мембраны клеток, в том числе в тканях кишечника [10]. Нарушения кровоснабжения из-за микроангиопатий и гипергликемии ухудшают питание слизистой оболочки и усиливают деструктивные процессы. Деструкция бокаловидных клеток снижает уровень муцина, что делает слизистую уязвимой к повреждениям [11].

У животных третьей группы (Ал+Пб) на препаратах кишечника ворсинки более удлинённые и структурно приближены к контролю, наблюдается сохранение архитектоники (рис. 1). Эпителий более целостен. Количество бокаловидных клеток увеличено по сравнению с группой Ал, секреция слизи восстановлена. Подслизистая оболочка уплотнена, отёк выражен слабо. Воспалительная инфильтрация минимальна, структура мышечной оболочки сохранена. Выраженность деструктивных и воспалительных процессов снижена по сравнению с группой Ал.

Анализ морфометрических показателей кишечника крыс третьей группы показал, что толщина слизистой кишечника увеличилась на 40,30 % ($p < 0,0001$) относительно значений второй группы и на 16,57 % ($p < 0,02$) относительно контроля (табл. 1). Длина ворсинок увеличилась на 55,55 % ($p < 0,0001$) относительно группы Ал и на 25,22 % ($p < 0,001$) относительно контроля. Высота стромы эпителия ворсинок уменьшилась в среднем на 12,04 % относительно контроля. Следовательно, применение ПМК способствовало увеличению толщины слизистой, что указывает на его защитное действие, о положительном влиянии на восстановление клеток, а также противовоспалительном эффекте.

Таким образом, введение ПМК вызвало выраженное улучшение морфологии кишечника. Согласно литературным данным, пробиотики (*Lactobacillus* и *Enterococcus*) улучшают барьерную функцию кишечника за счёт стимуляции пролиферации эпителиоцитов и регенерации ворсинок через продукцию КЦЖК [12]. Также пробиотики снижают экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) и повышают уровень противовоспалительных цитокинов (IL-10) [13], стимулируют синтез муцинов и поддерживают численность бокаловидных клеток [14, 15]. Отдельные штаммы (*Lactobacillus plantarum*, *Enterococcus faecium*) также обладают антиоксидантной активностью, подавляя перекисное окисление липидов и стабилизируя мембраны энтероцитов [16].

Полученные данные свидетельствуют, что введение ПМК на фоне аллоксан-индуцированного диабета оказывает противовоспалительное, регенераторное и мембраностабилизирующее действие, что объясняется его способностью усиливать пролиферацию эпителиоцитов и регенерацию ворсинок; стимулировать синтез муцинов; повышать уровень противовоспалительных цитокинов; снижать уровень провоспалительных факторов и окислительный стресс. Улучшение морфометрических показателей указывает на потенциальный защитный и регенеративный эффект ПМК в условиях аллоксанового диабета, что делает их перспективным компонентом комплексной терапии диабетической энтеропатии.

Таким образом, ПМК проявил комплексное защитное действие, что подтверждает перспективность его применения в составе вспомогательной терапии сахарного диабета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что ПМК у крыс оказывает выраженное не прямое регенеративное и противовоспалительное действие на слизистую кишечника при диабетической энтеропатии, вызванной аллоксаном, и может быть перспективным компонентом вспомогательной терапии сахарного диабета.

Однако сохраняющиеся отклонения от контрольных значений в ряде параметров указывают на необходимость дальнейших исследований механизмов действия пробиотических консорциумов в условиях метаболических нарушений.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Экспериментальная физиология и биофизика» и ЦКП «Молекулярная биология» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского 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. Ting Yuan. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis / Ting Yuan, Huan Chen, Danli Fu, Yangyang Hu, Jing Wang, Qing Yuan, Hong Yu, Wenfeng Xu, Xiang Xie // Redox Biology. – 2019. – Vol. 20. – P. 247–260, <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.025>

2. Teresa Vanessa Fiorentino. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases / Teresa Vanessa Fiorentino, Annamaria Prioretta, Pengou Zuo, Franco Folli. // *Curr Pharm Des.* – 2013. – 19(32). – P. 5695–703. doi: 10.2174/1381612811319320005
3. Волчегорский И. А. Состояние системы ПОЛ-АОЗ при аллоксановом диабете у крыс / Волчегорский И. А., Рассохина Л. М. и др. // *Бюл. эксп. биол. и мед.* – 2013. – №1. – С. 31–35
4. Aline Corado Gomes. Gut microbiota, probiotics and diabetes / Aline Corado Gomes, Allain Amador Bueno, Rávila Graziany Machado de Souza & João Felipe Mota. // *Nutrition Journal.* – 2014. – 13. – P. 60.
5. Arriaga-Morales J. J. Attenuation of Hyperglycemia in Diabetic Rats Assisted by Immobilized Probiotic in Sodium Alginate / Arriaga-Morales J. J., Ordaz-Pichardo C., Castro-Muñoz R., Durán-Páramo E. // *Probiotics and Antimicrobial Proteins.* – 2024. – Vol. 16. – P. 2218–2228. DOI: 10.1007/s12602-023-10166.
6. Mohamed A. Can probiotics be used as an adjuvant therapy for diabetes? / Mohamed A. et al. // *Middle East Journal of Family Medicine.* – 2022. <https://www.mejfm.com/December%202022/Probiotics.pdf>
7. Данилова И. Г. Способ моделирования аллоксанового диабета / И. Г. Данилова, И. Ф. Гетте: Патент на изобретение № 2534411; заявл. 27.11.2014; опубл. 27.11.2014. – *Бюл.* № 33.
8. 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. – С. 169.
9. Chandrasekharan B. Diabetes and the intestinal barrier: Altered gut permeability and tight junction dysfunction in type 1 and type 2 diabetes / B. Chandrasekharan, S. Srinivasan // *Gastroenterology.* – 2022. – Vol. 162, № 1. – P. 194–209. – doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.039
10. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β -cells of the rat pancreas / Szkudelski T. // *Physiological Research.* – 2001. – Vol. 50, № 6. – P. 537–546.
11. Wu H. The role of inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: updated mechanisms and therapeutic strategies / H. Wu, L. Kong, Y. Cheng [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2020. – Vol. 131. – Article ID 110693. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110693.
12. Louis P. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota / Louis P., Flint H. J. // *Environmental Microbiology.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 29–41. – doi: 10.1111/1462-2920.13589.
13. Kamada N. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease / N. Kamada, S. U. Seo, G. Y. Chen, G. Núñez // *Nature Reviews Immunology.* – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 321–335. – doi: 10.1038/nri3430.
14. Kobyliak N. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view / N. Kobyliak, C. Conte, G. Cammarota [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond).* – 2016. – Vol. 13. doi:10.1186/s12986-016-0067-0.
15. Парфенов А. И. Значение повышенной проницаемости кишечника в патогенезе внутренних болезней / Парфенов А. И. // *Терапевтический архив.* – 2024. – Т. 96, № 2. – С. 85–90. doi: 10.26442/00403660.2024.02.202587.
16. Heshmati J. Probiotics and inflammation in diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis / Heshmati J. // *Nutrition Reviews.* – 2019. – Vol. 77, № 8. – P. 521–534. doi: 10.1093/nutrit/nuz018.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE INTESTINES OF RATS WITH ALLOXAN-INDUCED DIABETES FOLLOWING ADMINISTRATION OF A PROBIOTIC MICROBIAL CONSORTIUM

*Dzheldubaeva E. R., Yarmolyuk N. S., Rzhetskaya V. S., Tumanyants K. N.,
Nazyrova L. E., Borisenko D. A.*

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation
E-mail: delviza@mail.ru*

It is well established that under conditions of hyperglycemia and oxidative stress in diabetes mellitus, a destructive and dystrophic process develops in the intestines. This process manifests as disruption of the morphofunctional integrity of the mucosal lining,

reduced secretion, as well as impaired barrier and regenerative functions. A promising direction in modern biomedicine is the search for agents capable of restoring intestinal homeostasis, including the use of probiotic microbial consortia.

The aim of this study was to assess morphological changes in the small intestine of rats with alloxan-induced diabetes mellitus after a 21-day administration of a probiotic microbial consortium (PMC). The study involved 30 mature male Wistar rats, randomly divided into three groups: a control group, a diabetic group with alloxan-induced diabetes, and a diabetic group that received PMC. Alloxan administration caused pronounced morphological alterations, including shortening and fragmentation of villi, thinning of the mucosal layer, a reduction in the number of goblet cells, and signs of inflammation and edema. These changes were accompanied by a significant decrease in mucosal thickness by 16.91 %, villus length by 19.5 %, and epithelial cell thickness by 14.49 % compared to the control group ($p < 0.001$).

PMC administration contributed to the restoration of intestinal wall morphoarchitecture, with a marked increase in villus length (by up to 55.5 % compared to the diabetic group), mucosal thickness (by 40.3 %), and epithelial cell thickness (by 23 %). Histological analysis revealed improved epithelial integrity, reduced inflammation, and normalization of goblet cell count. These findings indicate a pronounced regenerative and anti-inflammatory effect of the probiotic. The results are consistent with literature data and confirm that PMC can exert protective and therapeutically relevant effects on the intestine in diabetic enteropathy.

Thus, experimental data demonstrate the potential of PMC application as part of adjunctive therapy for diabetes mellitus, contributing to the restoration of the morpho-functional state of the intestinal mucosa. However, the persistent deviations from physiological norms in several parameters highlight the need for further research into the mechanisms of action of probiotic consortia under conditions of metabolic disorders, including at the molecular and cellular levels.

Keywords: alloxan, diabetic enteropathy, intestine, probiotic microbial consortium, morphometry, rats.

References

1. Yuan T., Chen H., Fu D., Hu Y., Wang J., Yuan Q., Yu H., Xu W., Xie X. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis, *Redox Biol.*, **20**, 247 (2019). doi: 10.1016/j.redox.2018.09.025.
2. Fiorentino T. V., Priolella A., Zuo P., Folli F. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases, *Curr. Pharm. Des.*, **19**(32), 5695 (2013). doi: 10.2174/1381612811319320005.
3. Volchegorskiĭ I. A., Rassokhina L. M., et al. The state of the LPO–AOD system in alloxan diabetes in rats, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **1**, 31 (2013). (In Russian)
4. Gomes A. C., Bueno A. A., de Souza R. G. M., Mota J. F. Gut microbiota, probiotics and diabetes, *Nutr. J.*, **13**, 60 (2014). doi: 10.1186/1475-2891-13-60.
5. Arriaga-Morales J. J., Ordaz-Pichardo C., Castro-Muñoz R., Durán-Páramo E. Attenuation of hyperglycemia in diabetic rats assisted by immobilized probiotic in sodium alginate, *Probiotics Antimicrob. Proteins*, **16**, 2218 (2024). doi: 10.1007/s12602-023-10166.
6. Mohamed A., et al. Can probiotics be used as an adjuvant therapy for diabetes?, *Middle East J. Fam. Med.*, December (2022). Available at: <https://www.mejfm.com/December%202022/Probiotics.pdf>

7. Danilova I. G., Gette I. F. Method for modeling alloxan diabetes: patent RU2534411, *Bull. Inventions*, 33 (2014). (In Russian)
8. Mustafina L. R., Gerasimov A. V., Potapov A. V., et al. *Special Course of Histology: Textbook*, Tomsk: SibGMU (2022). (In Russian)
9. Chandrasekharan B., Srinivasan S. Diabetes and the intestinal barrier: altered gut permeability and tight junction dysfunction in type 1 and type 2 diabetes, *Gastroenterology*, **162**(1), 194 (2022). doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.039.
10. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β -cells of the rat pancreas, *Physiol. Res.*, **50**(6), 537 (2001).
11. Wu H., Kong L., Cheng Y., et al. The role of inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: updated mechanisms and therapeutic strategies, *Biomed. Pharmacother.*, **131**, 110693 (2020). doi: 10.1016/j.biopha.2020.110693.
12. Louis P., Flint H. J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota, *Environ. Microbiol.*, **19**(1), 29 (2017). doi: 10.1111/1462-2920.13589.
13. Kamada N., Seo S. U., Chen G. Y., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease, *Nat. Rev. Immunol.*, **13**(5), 321 (2013). doi: 10.1038/nri3430.
14. Kobyliak N., Conte C., Cammarota G., et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view, *Nutr. Metab. (Lond.)*, **13** (2016). doi: 10.1186/s12986-016-0067-0.
15. Parfenov A. I. The role of increased intestinal permeability in the pathogenesis of internal diseases, *Ter. Arkh.*, **96**(2), 85 (2024). doi: 10.26442/00403660.2024.02.202587. (In Russian)
16. Heshmati J. Probiotics and inflammation in diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis, *Nutr. Rev.*, **77**(8), 521 (2019). doi: 10.1093/nutrit/nuz018.