

УДК 616-092.9:616.379-008.64+612.325

DOI 10.5281/ZENODO.19654528

**ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИЧЕСКОГО МИКРОБНОГО КОНСОРЦИУМА
НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭКЗОКРИННОГО АППАРАТА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ**

*Джелдубаева Э. Р., Ярмолюк Н. С., Ковальчук И. О., Ржевская В. С.,
Туманянц К. Н.*

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

Выявлены морфометрические изменения показателей экзокринной части поджелудочной железы крыс при аллоксан-индуцированном диабете на фоне применения пробиотического микробного консорциума (ПМК). Установлено, что аллоксан-индуцированный диабет вызывает выраженные деструктивные изменения ацинарного аппарата, сопровождающиеся снижением морфометрических показателей (на 52–57 %, $p < 0,0001$). Применение ПМК способствует частичной нормализации структуры поджелудочной железы и восстановлению морфометрических параметров. Полученные результаты свидетельствуют о протекторном действии ПМК и подтверждают перспективность микробиотической коррекции при диабет-ассоциированных поражениях поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, сахарный диабет, аллоксан, пробиотический микробный консорциум, ацинусы, эпителиоциты.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет остаётся одной из наиболее значимых медико-биологических проблем, его патогенез затрагивает не только эндокринный, но и экзокринный аппарат поджелудочной железы [1–3]. По данным литературы, признаки экзокринной недостаточности выявляются у значительной доли пациентов как с сахарным диабетом 1-го, так и 2-го типа. Это указывает на тесную морфофункциональную связь ацинарного и островкового компонентов железы и подтверждает необходимость комплексного изучения панкреатических изменений при диабете [4].

Экспериментальные модели аллоксан-индуцированного диабета представляют особую ценность для анализа ранних и последующих структурных перестроек поджелудочной железы. Показано, что после введения аллоксана у крыс развиваются не только повреждения островкового аппарата, но и выраженные

ультраструктурные и микроструктурные изменения экзокринной части органа, включая признаки жировой дистрофии, митохондриального повреждения ацинарных клеток и нарушения архитектоники ацинусов [2]. Описаны появление гигантских митохондрий в ацинарных клетках как маркера глубоких субклеточных нарушений в экзокринной паренхиме при аллоксановом диабете. Эти данные подтверждают, что морфометрическая оценка экзокринного аппарата при данной модели является информативным инструментом для объективизации степени панкреатического повреждения [5].

В последние годы всё большее внимание уделяется оси «кишечная микробиота – поджелудочная железа» [6]. Показано, что дисбиотические изменения способны участвовать в поддержании воспаления, нарушении барьерной функции кишечника и метаболической дисрегуляции, влияя тем самым на состояние поджелудочной железы. На этом фоне пробиотические микробные консорциумы (ПМК) рассматриваются как перспективный способ метаболической и тканевой коррекции, поскольку они могут уменьшать выраженность воспаления, окислительного стресса и морфологических повреждений при диабете [7].

Экспериментальные работы последних лет подтверждают потенциальную панкреопротективную роль пробиотических штаммов при диабете у крыс. Так, для *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11 показано улучшение морфологии поджелудочной железы, уменьшение фиброзных изменений и положительное влияние на диабет-ассоциированные нарушения кишечного барьера и микробиоты [8]. Пробиотическая коррекция способна улучшать гликемический контроль и уменьшать структурные повреждения панкреатической ткани [9]. Однако большинство работ сосредоточено преимущественно на островковом аппарате, общегистологических описаниях или метаболических показателях, тогда как количественная морфометрическая характеристика именно экзокринного отдела поджелудочной железы при аллоксан-индуцированном диабете, особенно на фоне применения ПМК, остаётся изученной недостаточно.

В связи с вышеизложенным целью данной работы явилась морфометрическая оценка показателей экзокринного аппарата поджелудочной железы крыс при аллоксан индуцированном диабете на фоне применения пробиотического микробного консорциума.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 30 половозрелых самцах крыс линии Wistar (масса 300–350 г), специально выведенных для лабораторных исследований согласно государственному стандарту РФ «ГОСТ 33216-20214, Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными, Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами, Правила оборудования помещений и организации процедур». Все международные, национальные и/или институциональные принципы по уходу и использованию в исследованиях были соблюдены, а сами исследования соответствовали этическим стандартам, утвержденными соответствующими правовыми актами РФ, принципам Базельской

декларации и рекомендациям биоэтического комитета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (протокол № 5 от 2022 г.).

Животные были разделены на три группы по 10 особей в каждой:

- Первая группа – интактные животные (К, контрольная);
- Вторая группа животных с аллоксан-индуцированным диабетом (Ал);
- Третья группа животных с аллоксан-индуцированным диабетом и введением

пробиотического микробного консорциума (Ал+ПМК).

Экспериментальный сахарный диабет моделировали у животных групп Ал и Ал+ПМК путём внутрибрюшинного введения аллоксана в дозе 100 мг/кг массы тела трёхкратно с интервалом 24 часа.

На 10-й день животным третьей группы (Ал+ПМК) в течение последующих 21 суток интрагастрально по 3 мл вводился 1-й % раствор ПМК, включающий штаммы *Lactobacillus parabuchneri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium*, *Brettanomyces bruxellensis*. Крысам первой (К) и второй (Ал) групп вводили эквивалентный объём питьевой воды.

На 22-е сутки после начала введения ПМК животных выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом с соблюдением принципов гуманного обращения и эвтаназии.

Для гистологического исследования поджелудочную железу фиксировали в 10 % формалине, проводили обработку гистоматериала с последующим изготовлением парафиновых срезов толщиной 4–5 мкм и окраской гематоксилином и эозином. Подготовка препаратов проводилась на базе ЦКП «Молекулярная биология» Медицинского института им. С. И. Георгиевского.

В ходе морфометрического исследования определяли следующие показатели экзокринного аппарата поджелудочной железы: площадь ацинусов (мкм²); площадь ацинарных эпителиоцитов (мкм²); количество эпителиоцитов в составе одного ацинуса (шт.). Измерения проводили не менее чем в 10 полях зрения на каждом препарате, с анализом репрезентативных участков ткани. Для каждого животного рассчитывали средние значения показателей.

Оценка достоверного уровня различий между экспериментальными группами проводилась с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного морфометрического анализа структуры экзокринного аппарата поджелудочной железы, в частности ацинарного отдела и эпителиоцитов, выявлены статистически значимые различия между разными экспериментальными группами.

В первой группе животных (К) морфологическое строение поджелудочной железы крыс характеризуется сохранённой типичной ацинарной организацией. Ацинусы имеют чёткие контуры, правильную округлую или овальную форму и компактное расположение (рис. 1). Ацинарные клетки полигональные, с умеренно базофильной цитоплазмой в базальной части и выраженной эозинофилией апикальной зоны за счёт зимогенных гранул. Ядра округлые, расположены

преимущественно базально, с чёткими контурами и равномерным хроматином. Просветы ацинусов узкие, однородные, без признаков деформации.

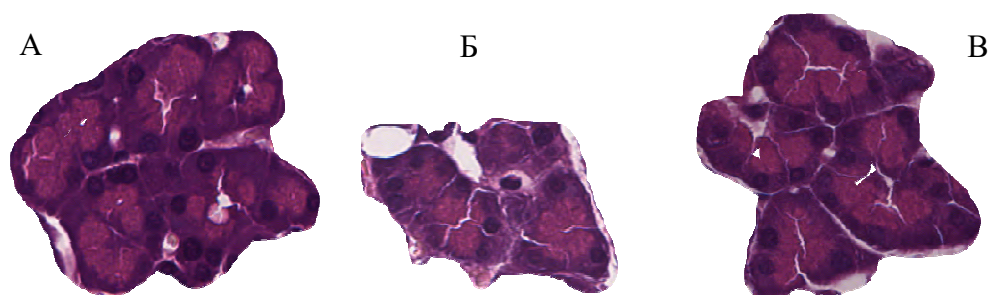


Рис. 1. Морфологическое строения ацинарных структур поджелудочной железы у контрольной группы (А), группы с аллоксан-индуцированным диабетом (Б) и при дополнительном введении пробиотического микробного консорциума (В).

У животных второй группы (Ал) с аллоксан-индуцированным диабетом наблюдаются выраженные морфологические изменения экзокринного аппарата (см. рис. 1). Ацинусы частично дезорганизованы, их форма становится неправильной, контуры размыты. Отмечается снижение плотности расположения ацинарных структур и их неоднородность по размеру. Ацинарные клетки демонстрируют признаки дистрофических изменений: вакуолизацию цитоплазмы, снижение интенсивности окраски зимогенных гранул, нарушение полярности. Ядра нередко гиперхромны. В отдельных участках выявляется расширение просветов ацинусов и межацинарных пространств, что может свидетельствовать об отёке и деструктивных процессах. Также наблюдаются признаки нарушения архитектоники ткани. Кроме того отмечаются выраженные изменения морфометрических показателей ацинарной ткани с сравнении с контрольной группой. Зарегистрировано статистически значимое снижение их площади, а также снижение площади и количества структурных элементов – эпителиоцитов, по сравнению с соответствующими показателями у животных в контроле. Так площадь ацинусов уменьшилась на 57,57 % ($p < 0,0001$), площадь эпителиоцитов – на 55,09 % ($p < 0,0001$), количество эпителиоцитов – на 52,63 % ($p < 0,0001$) (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют о выраженных деструкциях экзокринного аппарата в условиях аллоксан-индуцированной гипергликемии.

У животных третьей группы (Ал+ПМК) при дополнительном введении ПМК на фоне аллоксанового диабета отмечается частичная нормализация морфологической картины (см. рис. 1). Ацинусы приобретают более упорядоченную структуру по сравнению с диабетической группой: их форма становится ближе к округлой, контуры более чёткие. Плотность расположения ацинарных структур увеличивается, уменьшается выраженность межацинарных промежутков. Ядра преимущественно сохраняют нормальную структуру с уменьшением признаков

деструкции. Несмотря на это, в отдельных участках сохраняются умеренные дистрофические изменения, что указывает на неполное восстановление ткани.

Морфометрический анализ выявил, что площадь ацинусов была снижена относительно контроля всего лишь на 11,38 % ($p < 0,01$), площадь эпителиоцитов – на 3,11 % ($p < 0,05$), а количество эпителиоцитов – на 29,83 % ($p < 0,0001$) (рис. 2). По сравнению со второй группой животных данные показатели показывают выраженную положительную динамику в своих значениях. Результаты морфометрического анализа указывают на протекторное действие ПМК, проявляющееся в сохранении и нормализации морфометрической структуры и количественных показателей ацинарных образований и эпителиоцитов поджелудочной железы.

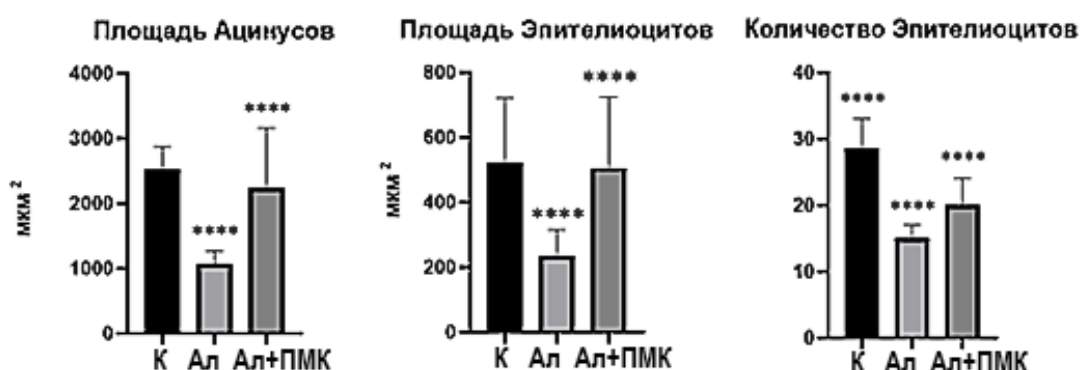


Рис. 2. Сравнение морфометрических показателей площади ацинусов, площади эпителиоцитов, количества эпителиоцитов крыс в контроле (К), с аллоксан-индуцированным диабетом (Ал) и при дополнительном введении пробиотического микробного консорциума (Ал+ПМК).

Примечание: * – достоверность различий по критерию Краскела-Уоллиса относительно контрольной группы (**** – $p < 0,0001$).

Полученные данные свидетельствуют о выраженном повреждении экзокринного аппарата поджелудочной железы при аллоксан-индуцированном диабете, что согласуется с современными представлениями о тесной морфофункциональной взаимосвязи эндокринной и экзокринной частей органа. Нарушения в островковом аппарате сопровождаются структурной перестройкой ацинарной ткани, включая атрофию, фиброз и снижение секреторной активности, что подтверждает концепцию единой панкреатической оси [6, 10]. Выявленное статистически значимое уменьшение площади ацинусов, площади и количества эпителиоцитов при аллоксановом диабете отражает выраженные деструктивные процессы в ацинарном отделе, повреждение ацинарных клеток, сопровождающееся вакуолизацией цитоплазмы, нарушением ультраструктуры митохондрий и снижением синтетической активности [5]. Кроме того, появление гиперхромных ядер и дезорганизация ацинусов могут быть связаны с окислительным стрессом и нарушением энергетического обмена, что является ключевым механизмом

аллоксановой токсичности. В работе D. M. Lewis и соавт. [4] показано, что у пациентов с диабетом различного типа широко распространены признаки экзокринной дисфункции, включая уменьшение объёма функционирующей ацинарной ткани. Это подтверждает, что выявленные в эксперименте морфометрические изменения имеют не только морфологическое, но и функциональное значение.

При применении ПМК отмечается частичная нормализация структуры ацинусов и достоверное восстановление морфометрических показателей (уменьшение площади ацинусов и эпителиоцитов), что свидетельствует о выраженном протекторном эффекте. Эти данные согласуются с концепцией оси «кишечная микробиота – поджелудочная железа», в рамках которой микробиота рассматривается как важный регулятор метаболических и воспалительных процессов. Так, нарушения кишечной микробиоты способны усиливать воспаление и окислительный стресс, что усугубляет повреждение поджелудочной железы [11]. В свою очередь, ПМК могут снижать выраженность этих процессов, восстанавливая барьерную функцию кишечника и уменьшая системное воспаление. Экспериментальные исследования также подтверждают морфопротективное действие ПМК. Показано, что пробиотики способны улучшать метаболический профиль и снижать выраженность тканевых повреждений при инсулинорезистентных состояниях [9].

Следует отметить, что, несмотря на выраженную положительную динамику, показатели количества эпителиоцитов в группе Ал+ПМК остаются сниженными по сравнению с контролем, что указывает на неполное восстановление ацинарного аппарата. Это может свидетельствовать о сохраняющемся влиянии гипергликемии и ограниченной способности ткани к регенерации в условиях экспериментального диабета.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что аллоксан-индуцированный диабет вызывает глубокие морфометрические и структурные нарушения экзокринного аппарата поджелудочной железы. В то же время применение ПМК оказывает выраженное протекторное действие, способствуя сохранению архитектоники ацинарной ткани и частичному восстановлению её количественных характеристик. Это позволяет рассматривать микробиотическую коррекцию как перспективное направление в профилактике и терапии диабет-ассоциированных панкреатических нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование показало, что аллоксан-индуцированный диабет сопровождается выраженными морфологическими и морфометрическими нарушениями экзокринного аппарата поджелудочной железы крыс. Установлено, что гипергликемическое состояние приводит к дезорганизации ацинарных структур, развитию дистрофических изменений ацинарных клеток и значительному снижению морфометрических показателей площади ацинусов, площади и количества эпителиоцитов. Выявленные изменения отражают глубокое повреждение ацинарного отдела и свидетельствуют о вовлечении экзокринной

части поджелудочной железы в патологический процесс при экспериментальном диабете.

Применение ПМК на фоне аллоксан-индуцированного диабета способствует неполному восстановлению морфологической структуры экзокринной части поджелудочной железы. Установлено улучшение архитектоники, уменьшение выраженности дистрофических изменений и достоверное восстановление морфометрических показателей. Наиболее выраженный эффект наблюдается в отношении площади ацинусов и эпителиоцитов, что указывает на снижение степени повреждения ацинарной ткани и частичную нормализацию её структурной организации. Неполное восстановление количества эпителиоцитов свидетельствует о сохраняющемся повреждающем влиянии гипергликемии и ограниченных регенераторных возможностях ацинарного аппарата в условиях экспериментального диабета.

Результаты исследования обосновывают перспективность использования микробиотической коррекции в качестве дополнительного направления профилактики и терапии диабет-ассоциированных поражений поджелудочной железы и создают основу для дальнейших экспериментальных и клинических исследований в данном направлении.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Экспериментальная физиология и биофизика» и ЦКП «Молекулярная биология» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Список литературы

1. Тучина Т. П. Морфологические особенности эндокриноцитов поджелудочной железы крыс с сахарным диабетом 2 типа при разной длительности терапии инкретиномиметиками. / Тучина Т. П., Рогоза О. В., Скотникова К. П., Лебедев Д. А., Грозов Р. В., Бабенко А. Ю., Галагудза М. М. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64(3). – С. 117–125. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.117-125.
2. Можейко Л. А. Влияние сахарного диабета на экзокринную деятельность поджелудочной железы. Часть 1. морфофункциональные изменения экзокринной части поджелудочной железы при сахарном диабете / Можейко Л. А. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета – 2016. – № 1. – С. 17–24.
3. Ларин А. С. Диагностика и коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом / А. С. Ларин, С. М. Ткач, Т. Ю. Юзвенко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3. – С. 42–45.
4. Lewis D. M. A Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency Prevalence and Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. / Lewis D. M. // Diabetes Technol Ther. – 2023. – Vol. 25(9). – P. 659–672. doi: 10.1089/dia.2023.0157.
5. Titova A. A. Early ultra- and microstructural alterations in rat pancreas in alloxan-induced diabetes mellitus. / Titova A. A., Mavlikeev M. O., Kaligin M. S., Suleymanova D. M., Chekmaryeva I. A., Kiyasov A. P., Deev R. V. // Ultrastruct Pathol. – 2020. – Vol. 44(1). – P. 61–70. doi: 10.1080/01913123.2019.1710313.
6. Schepis T. Microbiota in Pancreatic Diseases: A Review of the Literature. / Schepis T., De Lucia S. S., Nista E. C., Manilla V., Pignataro G., Ojetti V., Piccioni A., Gasbarrini A., Franceschi F., Candelli M. // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10(24). – P. 5920. doi: 10.3390/jcm10245920.

7. Pan L. L. Gut microbiota in pancreatic diseases: possible new therapeutic strategies. / Pan L. L., Li B. B., Pan X. H., Sun J. // *Acta Pharmacol Sin.* – 2021. – Vol. 42(7) – P. 1027–1039. doi: 10.1038/s41401-020-00532-0.
8. Mihailović M. Beneficial Effects of Probiotic *Lactobacillus paraplantarum* BCG11 on Pancreatic and Duodenum Function in Diabetic Rats. / Mihailović M., Soković Bajić S., Arambašić Jovanović J., Brdarić E., Dinić S., Grdović N., Uskoković A., Rajić J., Đorđević M., Tolinački M., Golić N., Živković M., Vidaković M. // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25(14) – P. 7697. doi: 10.3390/ijms25147697.
9. Salles B. I. M. Probiotics supplementation and insulin resistance: a systematic review. / Salles B. I. M., Cioffi D., Ferreira S. R. G. // *Diabetol Metab Syndr.* – 2020 – Vol. 12(1) – P. 98. doi: 10.1186/s13098-020-00603-6. PMID: 33292434; PMCID: PMC7656736.
10. Valente R. Interactions between the Exocrine and the Endocrine Pancreas. / Valente R., Coppola A., Scandavini C. M., Halimi A., Magnusson A., Lauro A., Sotirova I., Arnelo U., Franklin O. // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13(4) – P. 1179. doi: 10.3390/jcm13041179.
11. Memba R. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: A systematic review. / Memba R., Duggan S. N., Ni Chonchubhair H. M., Griffin O. M., Bashir Y., O'Connor D. B., Murphy A., McMahon J., Volcov Y., Ryan B. M., Conlon K. C. // *Pancreatol.* – 2017. – Vol. 17(6) – P. 867–874. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.002.

INFLUENCE OF PROBIOTIC MICROBIAL CONSORTIUM ON MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE EXOCRINE APPARATUS OF THE PANCREAS IN EXPERIMENTAL ALLOXANE DIABETES

*Dzheldubaeva E. R., Yarmolyuk N. S., Kovalchuk I. O., Rzhetskaya V. S.,
Tumanyants K. N.*

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

Diabetes mellitus is associated with impairments not only in the endocrine but also in the exocrine function of the pancreas, which necessitates a comprehensive investigation of morphological changes in the acinar apparatus. The aim of this study was to perform a morphometric assessment of exocrine pancreatic parameters in rats with alloxan-induced diabetes under administration of a probiotic microbial consortium (PMC).

The experiment was conducted on 30 Wistar rats divided into three groups: control, alloxan-induced diabetes, and diabetes with PMC administration. Histological and morphometric analyses were performed, including the assessment of acinar area, area of acinar epithelial cells, and the number of epithelial cells per acinus. Statistical analysis was carried out using the Kruskal–Wallis test.

It was found that alloxan-induced diabetes leads to pronounced destructive changes in the acinar apparatus, accompanied by a decrease in acinar area by 57.57 %, epithelial cell area by 55.09 %, and the number of epithelial cells by 52.63 % ($p < 0.0001$). Administration of PMC contributed to partial normalization of pancreatic morphology and significant recovery of morphometric parameters: the decrease in acinar area was 11.38 % ($p < 0.01$), epithelial cell area 3.11 % ($p < 0.05$), and epithelial cell number 29.83 % ($p < 0.0001$) compared to control.

The obtained data indicate significant damage to the exocrine pancreas in experimental diabetes and confirm the protective effect of the probiotic microbial consortium, manifested in preservation of acinar architecture and partial restoration of its quantitative characteristics. The results support the potential of microbiota-targeted interventions in the prevention and treatment of diabetes-associated pancreatic damage.

Keywords: pancreas, diabetes mellitus, alloxan, probiotic microbial consortium, acini, epithelial cells.

References

1. Tuchina T. P., Rogoz O. V., Skotnikova K. P., Lebedev D. A., Grozov R. V., Babenko A. Yu., Galagudza M. M. Morphological Features of Endocrinocytes of the Pancreatic Gland in Rats with Type 2 Diabetes Mellitus at Different Durations of Incretin Mimetics Therapy. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*, **64**(3), 117 (2020) DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.117-125.
2. Mozheiko L. A. The effect of diabetes mellitus on the exocrine activity of the pancreas. Part 1. Morphofunctional Changes in the Exocrine Part of the Pancreas in Diabetes Mellitus. *Journal of the Grodno State Medical University*, **1**, 17 (2016).
3. Larin A. S., Tkach S. M., Yuzvenko T. Yu. Diagnosis and Correction of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Patients with Diabetes Mellitus. *Modern Gastroenterology*, **3**, 42 (2006).
4. Lewis D. M. A Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency Prevalence and Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.*, **25**(9), 659 (2023) doi: 10.1089/dia.2023.0157.
5. Titova A. A., Mavlikeev M. O., Kaligin M. S., Suleymanova D. M., Chekmaryeva I. A., Kiyasov A. P., Deev R. V. Early ultra- and microstructural alterations in rat pancreas in alloxan-induced diabetes mellitus. *Ultrastruct Pathol.*, **44**(1), 61 (2020) doi: 10.1080/01913123.2019.1710313.
6. Schepis T., De Lucia S.S., Nista E.C., Manilla V., Pignataro G., Ojetti V., Piccioni A., Gasbarrini A., Franceschi F., Candelli M. Microbiota in Pancreatic Diseases: A Review of the Literature. *J Clin Med.*, **10**(24), 5920 (2021) doi: 10.3390/jcm10245920.
7. Pan L. L., Li B. B., Pan X. H., Sun J. Gut microbiota in pancreatic diseases: possible new therapeutic strategies. *Acta Pharmacol Sin.*, **42**(7), 1027 (2021) doi: 10.1038/s41401-020-00532-0.
8. Mihailović M., Soković Bajić S., Arambašić Jovanović J., Brdarić E., Dinić S., Grdović N., Uskoković A., Rajić J., Đorđević M., Tolinački M., Golić N., Živković M., Vidaković M. Beneficial Effects of Probiotic *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11 on Pancreatic and Duodenum Function in Diabetic Rats. *Int J Mol Sci.*, **25**(14), 7697 (2024) doi: 10.3390/ijms25147697.
9. Salles B. I. M., Cioffi D., Ferreira S. R. G. Probiotics supplementation and insulin resistance: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr.*, **12**(1), 98 (2020) doi: 10.1186/s13098-020-00603-6. PMID: 33292434; PMCID: PMC7656736.
10. Valente R., Coppola A., Scandavini C.M., Halimi A., Magnusson A., Lauro A., Sotirova I., Arnelo U., Franklin O. Interactions between the Exocrine and the Endocrine Pancreas. *J Clin Med.*, **13**(4), 1179 (2024)doi: 10.3390/jcm13041179.
11. Memba R., Duggan S. N., Ni Chonchubhair H. M., Griffin O. M., Bashir Y., O'Connor D. B., Murphy A., McMahon J., Volcov Y., Ryan B.M., Conlon K. C. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: A systematic review. *Pancreatology*, **17**(6), 867 (2017) doi: 10.1016/j.pan.2017.09.002.