

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ И ПАНКРЕОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЙОГУРТОВ С ТРИТЕРПЕНОИДОМ БЕТУЛИНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА У КРЫС



А. Г. Шляхтун¹, Д. Г. Станиславчик², Е. Ф. Радута¹, Е. В. Букиша¹, Е. В. Богдевич¹,
А. А. Островский¹, И. П. Сутько³, Е. А. Мойсеёнок⁴, Ж. В. Мотылевич¹

¹Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Беларусь

²Открытое акционерное общество «Молочный мир», Гродно, Беларусь

³Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Беларусь

⁴Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Использование функциональных продуктов питания перспективно в профилактике и лечении сахарного диабета 2-го типа. Разработана линейка йогуртов, обогащенных бетулином (*DiaVita*), для диетического питания у лиц с диабетом 2-го типа.

Цель. Исследовать протекторное действие йогуртов, обогащенных бетулином, при моделировании экспериментального сахарного диабета 2 типа у крыс.

Материал и методы. Модель диабета 2-го типа воспроизводили на крысах линии Wistar с помощью высокожировой диеты и стрептозоцина. Животные получали йогурты с различным содержанием бетулина. Определялись масса тела животных и уровни гликемии. На 45-е сутки эксперимента был проведен глюкозотолерантный тест. Определение концентраций HbA_{1c} (в лизатах цельной крови) и инсулина в сыворотке крови крыс проводились иммуноферментным анализом. По окончании эксперимента проводился гистологический и морфометрический анализ образцов тканей поджелудочной железы.

Результаты. Йогурты с бетулином нормализовали уровни глюкозы, HbA_{1c}, снизили инсулинорезистентность. Выявлены панкреопротекторные эффекты.

Выводы. Йогурты, обогащенные бетулином, проявляют выраженные гипогликемические и панкреопротекторные свойства.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, бетулин, функциональные продукты, йогурты, инсулинорезистентность, панкреопротекция

Для цитирования: Гипогликемическое и панкреопротекторное действие йогуртов с тритерпеноидом бетулином при экспериментальном сахарном диабете 2 типа у крыс / А. Г. Шляхтун, Д. Г. Станиславчик, Е. Ф. Радута, Е. В. Букиша, Е. В. Богдевич, А. А. Островский, И. П. Сутько, Е. А. Мойсеёнок, Ж. В. Мотылевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2025. Т. 23, № 5. С. 477-484. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-5-477-484>

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 10 лет число страдающих сахарным диабетом (СД) увеличилось более чем вдвое и превысило 500 млн человек. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что на долю сахарного диабета 2-го типа (СД₂) приходится примерно 94–95% всех случаев. Как и во всем мире, в Беларуси отмечается увеличение распространенности СД₂, в среднем на 5–8% в год [1].

СД₂ – метаболическое заболевание, развивающееся вследствие нарушения секреции инсулина и сниженной чувствительности тканей к действию инсулина (инсулинорезистентности). Основными факторами риска СД₂ являются ожирение, малоподвижный образ жизни, злоупотребление алкоголем и наследственные факторы.

Персистирующая гипергликемия и нарушение метаболизма тканей, утрачивающих способность эффективно усваивать глюкозу, провоцирует развитие как острых (кетоацидоз, гиперосмолярная и лактацидотическая комы), так и поздних (диабетические полинейропатии, неф-

ропатии, ретинопатии и т. д.) осложнений [2].

Поиск способов профилактики и лечения пациентов с СД₂ – значимая медико-социальная проблема современности, так как без изменения образа жизни пациентов существующие препараты характеризуются низкой эффективностью и высокой частотой развития побочных реакций.

Протоколы лечения СД₂ включают в себя, кроме фармакотерапии, модификацию образа жизни и обучение пациентов самоконтролю уровней гликемии, массы тела и артериального давления [3].

Диетотерапия – наиболее важный компонент как в комплексном лечении пациентов с СД₂, так и в профилактике. Считается, что до 80% случаев заболевания можно предотвратить путем изменения образа жизни и рационального питания [4, 5].

Помимо ограничения общей калорийности рациона и оптимизации потребления макронутриентов, пациентам с СД₂ показано включение в диету пробиотиков, пребиотиков и биологически активных соединений с гиполлипидемическим и гипогликемическим действием [6].

В качестве источника пробиотических культур традиционно используют кисломолочные продукты, демонстрирующие благоприятный эффект при СД2, в том числе на фоне традиционной медикаментозной терапии.

Недавний метаанализ 14 исследований, проведенных в США, Великобритании, Нидерландах, Испании, Австралии и Японии, в которых приняли участие более 480 000 человек, показал, что риск развития СД2 снижается на 7% при увеличении ежедневного потребления йогурта на 50 г [7]. Введение в рацион йогуртов у лиц с предиабетом увеличивает шансы регрессии к нормогликемии [8].

В дополнение к основным компонентам йогурта целесообразно добавлять одно или несколько соединений с выраженными гипогликемическими и гипополипидемическими свойствами и подтвержденным профилем безопасности. Такая комбинация может усилить протекторные свойства продукта и повысить его эффективность при СД2. На основании анализа литературных данных установлено, что ряд природных биологически активных соединений (берберин, ресвератрол, эпигаллокатехин-3-галлат, куркумин, гимнемовые кислоты, коричный альдегид, проантоцианидины и другие) обладают потенциалом для использования в профилактике и терапии СД2 [9, 10]. Вместе с тем отсутствие рандомизированных контролируемых исследований достаточного уровня доказательности не позволяет рекомендовать их включение в клинические протоколы лечения.

Среди биологически активных соединений особый интерес представляет тритерпеноид лупановой группы бетулин (луп-20(29)-ен-3 β ,28-диол), для которого в ряде доклинических исследований показано выраженное гепато- и панкреопротекторное действие, установлены гипогликемический и гипополипидемический эффекты при экспериментальном СД I [11] и II типов [12, 13]. Немаловажно, что использование бетулина в качестве пищевой добавки разрешено нормами Таможенного союза ЕАЭС [14], Европейского союза и КНР.

Учитывая это, совместно с ОАО «Молочный мир» разработана линейка йогуртов с бетулином в составе («DiaVita») для диетического профилактического питания лиц с СД2.

Цель работы. Исследовать протекторное действие йогуртов, обогащенных бетулином, при моделировании экспериментального СД 2-го типа у крыс.

Материал и методы

В работе использовали реактивы и растворители квалификации не ниже «химически чистый». В исследованиях на животных использовали йогурты производства ОАО «Молочный мир» – йогурт без добавок и образцы опытной партии йогурта DiaVita с экстрактом бересты «Бетулин» (ТУ ВУ 500040357.073-2021). Йогурты изготавливали из коровьего молока путем сквашивания закваской из лиофилизированных культур *Streptococcus thermophilus*

и *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. Количество пробиотических молочнокислых организмов на протяжении всего срока годности – не менее 1•10⁷ КОЕ/г. В составе йогуртов отсутствует сахароза, а также искусственные красители и ароматизаторы. Содержание бетулина в одной порции (упаковка 280 г) составляет 40 мг, что соответствует адекватному уровню потребления для человека [14, с. 397]. Для производства опытной партии использовали экстракт бересты «Бетулин» (ООО «Бетувита», РФ).

При работе с животными соблюдались этические нормы, установленные «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Дизайн эксперимента одобрен комитетом по биоэтике ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» (протокол № 1 от 10.08.2021).

Исследования проводились на крысах-самцах линии Wistar. Возраст использованных животных – 2,0–2,5 месяца; масса в начале эксперимента – 170–180 г. Крысы находились в отдельном помещении вивария с естественным световым циклом, температурой воздуха 22±3°C и содержались в стандартных пластиковых клетках по восемь особей в каждой.

Животные были разделены на пять экспериментальных групп: № 1 – контрольная (16 животных), № 2 – «высокожировая диета (ВЖД)» (n=16), № 3 – «ВЖД + йогурт без добавок» (n=8), № 4 – «ВЖД + йогурт с бетулином-1» (n=16) и № 5 – «ВЖД + йогурт с бетулином-2» (n=16).

Для индукции СД2 крысы содержались на высокожировой диете (45% калорий за счет насыщенных жиров (свиной жир) в течение 8 недель (56 суток)). Через 4 недели от начала эксперимента животным однократно вводился стрептозотин (№ кат. S0130, Sigma-Aldrich, США) в дозе 20 мг/кг [15].

Контрольная группа находилась на стандартном рационе вивария, подопытные остальных групп находились на ВЖД до завершения эксперимента. Все животные имели свободный доступ к пище и воде на протяжении всего эксперимента. С первого дня исследования крысы экспериментальных групп № 3–5 ежедневно получали йогурты через стандартные поилки: животные в группе № 3 – йогурт без добавок, в группе № 4 – йогурт DiaVita, в группе № 5 – модифицированный йогурт DiaVita с удвоенным содержанием бетулина (80 мг на 280 г продукта). Данная схема введения была разработана с целью дифференцированной оценки фармакологической активности бетулина и точного определения дозозависимых эффектов соединения.

Предварительные испытания подтвердили хорошую поедаемость продукта животными. Установленное среднесуточное потребление бетулина крысами варьировало в пределах 30–35 мг/кг массы тела в группе «ВЖД + йогурт с бетулином-1» и 65–70 мг/кг в группе «ВЖД + йогурт с бетулином-2».

На протяжении всего эксперимента, дважды в неделю, определялась масса тела животных и уровни гликемии. Определение концентрации глюкозы проводилось в утреннее время, в период замены кормов у животных, в образцах периферической крови, полученной путем надреза дистального участка хвоста. Для измерений использовали глюкометр FineTest AutoCoding Premium (Infopia, Ю. Корея).

На 45-е сутки эксперимента был проведен глюкозотолерантный тест [16]. Гипергликемия индуцировалась пероральным введением 40% раствора глюкозы в дозе 2 г/кг. Концентрация глюкозы в периферической крови определялась в фоне (0 минут, непосредственно после введения) и через 30, 60 и 120 минут. По динамике изменений уровня глюкозы рассчитывали площадь под кривой «концентрация глюкозы в крови – время» (AUC) методом трапеций.

По окончании эксперимента, после 12 часов пищевой депривации со свободным доступом к воде, животных эвтаназировали путем декапитации [17]. Сыворотку получали, осаждая форменные элементы крови, центрифугированием при 3000 г • 15 минут. Образцы хранили при -82°C в морозильной камере Forma 705 (ThermoFisher Scientific, США) до анализа.

Определение концентраций Hb1Ac (в лизатах цельной крови) и инсулина в сыворотке крови крыс проводилось с использованием наборов реагентов для иммуноферментного анализа (Cusabio, КНР; Mercodia, Швеция соответственно).

Образцы тканей поджелудочной железы, взятые для гистологического исследования, фиксировали в смеси формалин-спирт-уксусная кислота, обезвоживали в этиловом спирте восходящей концентрации и заключали в парафин [18]. Продольные срезы (4 мкм) получали на микротоме KD 6698 (Kedee, КНР). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также альдегид-фуксин по Гомори. Изучение гистологических препаратов проводили с помощью микроскопа DM6B с камерой DFC295 (Leica, Германия), используя объективы от 10× до 40×. Морфометрический анализ цифровых снимков проводили с помощью программного обеспечения ImageJ (NIH, США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного пакета Prism 8.0 (GraphPad, США). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Для выявления значимости отличий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ и post-hoc тест Тьюки в случае нормального распределения данных и равенства дисперсий выборок, в противном случае – тест Краскела-Уоллиса с последующим тестом Данна. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение в выборочной совокупности, m – стандартная ошибка среднего значения.

Результаты и обсуждение

Известно, что у животных на рационе с высоким содержанием жиров (45–60% калорий) постепенно развивается ожирение, хроническое воспаление жировой ткани и снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, что точно повторяет ранние этапы развития СД2 у людей.

Показано, что через 8 недель содержания крыс на высокожировом рационе (группа «ВЖД») их средняя масса тела составила 345,4±7,3 г, что на 11,5% превышало показатели контрольной группы (310,7±9,8 г), находившейся на стандартном рационе вивария. Животные в экспериментальных группах, получавших йогурты, не отличались по массе от животных контрольной группы. При этом масса тела крыс, получавших йогурты с бетулином, была значимо ниже, чем в группе «ВЖД» (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние йогуртов с бетулином на динамику массы тела крыс в течение эксперимента, г

Table 1 – The effect of betulin-enriched yogurts on body weight of rats during the experiment, g

Группа	Время с начала эксперимента, недели		
	0	4	8
Контроль	199,00±6,55	257,30±9,23	310,70±9,83
ВЖД	193,40±3,41	291,60±6,81 ^A	345,40±7,27 ^A
ВЖД + йогурт без добавок	196,30±9,15	283,80±9,76; $p < 0,1$	336,40±10,10
ВЖД + йогурт с бетулином-1	193,80±5,27	269,40±7,16	325,30±10,26 ^B
ВЖД + йогурт с бетулином-2	207,50±6,28	274,70±8,25	325,00±9,93 ^B

Примечания – A – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных; B – $p < 0,05$ по сравнению с группой ВЖД; C – $p < 0,05$ по сравнению с группой «ВЖД + йогурт без добавок».

В группе «ВЖД» происходило постепенное увеличение уровней глюкозы натощак, достигая своего максимума к концу эксперимента, концентрация глюкозы составила 11,98±1,05 ммоль/л, а в группах употребления йогуртов значимо не отличалась от контрольных значений. Отмечено, что у крыс, получавших йогурты с бетулином, уровни глюкозы натощак были ниже, чем у крыс, которые получали йогурт без добавок (табл. 2).

По завершении эксперимента в крови животных были определены уровни долгосрочного маркера уровней гликемии – концентрации гликированного гемоглобина HbA1c.

Установлено, что у крыс, находившихся на высокожировом рационе, уровни HbA1c достигли 9,89±1,40%, что вчетверо превышало показатель контрольной группы (2,29±0,32%).

Таблица 2 – Влияние йогуртов с бетулином на динамику уровней глюкозы крови натощак и уровни гликированного гемоглобина HbA1c у крыс

Table 2 – Effect of betulin-enriched yogurts on fasting blood glucose levels and glycated hemoglobin (HbA1c) content in rats' blood during the experiment

Группа	Глюкоза крови натощак, ммоль/л			HbA1c, %
	Время с начала эксперимента, недели			
	0	4	8	8
Контроль	5,23±1,05	5,40±0,25	6,22±0,21	2,29±0,32
ВЖД	5,41±0,88	9,83±1,24 ^A	11,98±1,05 ^A	9,89±1,40 ^A
ВЖД + йогурт без добавок	4,92±0,80	6,60±0,92	9,37±1,67	5,40±1,2 ^{AB}
ВЖД + йогурт с бетулином-1	5,36±1,20	5,83±0,14 ^B	6,99±1,20 ^B	3,66±0,52 ^B
ВЖД + йогурт с бетулином-2	5,10±0,92	5,33±0,34 ^B	5,64±0,34 ^{BC}	3,36±0,50 ^B

Примечания – A – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных; B – $p < 0,05$ по сравнению с группой ВЖД; C – $p < 0,05$ по сравнению с группой «ВЖД + йогурт без добавок».

В группе животных, получавших обычный йогурт, уровень гликогемоглобина составил $5,40 \pm 1,20\%$; этот показатель, хотя и был ниже, чем в группе «ВЖД», все же превышал контрольные значения в 2,4 раза. Уровни HbA1c в крови крыс, получавших йогурты с бетулином в составе, не отличались от контрольных значений (табл. 2).

Таким образом, потребление крысами йогурта при содержании их на рационе с высоким содержанием жиров оказывало выраженный гипогликемический эффект, предотвращая увеличение как краткосрочных (глюкоза натощак), так и долгосрочных (HbA1c) показателей гликемии. Обогащение йогурта бетулином усиливало гипогликемические свойства йогуртов.

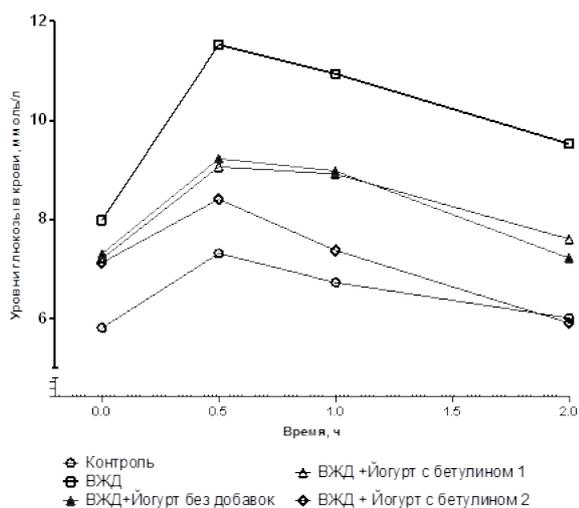


Рисунок 1 – Влияние йогуртов, обогащенных бетулином, на результаты теста на толерантность к глюкозе у крыс

Figure 1 – Effects of betulin-enriched yogurts supplementation on glucose tolerance in rats

Для всесторонней оценки влияния разработанных йогуртов на инсулинорезистентность был выполнен пероральный глюкозотолерантный тест, а также исследованы концентрации инсулина в сыворотке крови крыс.

Между контрольной группой крыс и группой, получавшей только ВЖД, были выявлены статистически значимые различия в площадях под кривой «концентрация глюкозы в крови – время». У животных, получавших йогурты, величины AUC были статистически значимо ниже по сравнению с группой ВЖД, что указывает на нормализацию тканевого ответа на колебания уровня глюкозы (рис. 1, табл. 3).

Таблица 3 – Влияние йогуртов, обогащенных бетулином, на толерантность к глюкозе у крыс

Table 3 – Effects of betulin-enriched yogurts on glucose tolerance test outcomes in rats

Группа	Площадь под кривой «концентрация глюкозы в крови – время» (AUC), ммоль•ч/л
Контроль	13,43±0,64
ВЖД	20,73±5,19 ^A
ВЖД + йогурт без добавок	16,78±1,40 ^A
ВЖД + йогурт с бетулином-1	15,80±2,33 ^B
ВЖД + йогурт с бетулином-2	14,46±0,93 ^B

Примечания – A – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных; B – $p < 0,05$ по сравнению с группой ВЖД.

Нарушение толерантности к глюкозе ассоциируется с развитием гиперинсулинемии, поэтому полученные данные об уровнях инсулина в крови животных в целом коррелируют с данными теста на толерантность к глюкозе (табл. 3, 4).

Уровни сывороточного инсулина в группах «ВЖД» и «ВЖД + йогурт без добавок» были практически трех- и двукратно выше соответственно, чем в контрольной группе. В обеих группах, получавших йогурты с бетулином, уровни сывороточного инсулина не различались между собой и были в среднем на 43–45% выше, чем у контрольных животных. При этом они были статистически значимо ниже, чем в группе «ВЖД» (почти вдвое) и в группе, получавшей йогурт без добавления бетулина (ниже на 25%).

Сводя результаты воедино, нормализация показателей глюкозотолерантного теста

Таблица 4 – Влияние йогуртов с бетулином на содержание инсулина в крови крыс
Table 4 – Effect of betulin-enriched yogurts on insulin concentrations in rat blood

Группа	Инсулин, пг/мл
Контроль	45,08±2,31
ВЖД	129,8±13,80 ^A
ВЖД + йогурт без добавок	86,23±6,51 ^A
ВЖД + йогурт с бетулином-1	65,18±4,16 ^{ABC}
ВЖД + йогурт с бетулином-2	65,17±2,53 ^{ABC}

Примечания – A – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных; B – $p < 0,05$ по сравнению с группой ВЖД; C – $p < 0,05$ по сравнению с группой «ВЖД + йогурт без добавок».

и концентрации сывороточного инсулина у крыс при введении исследованных йогуртов в рацион на фоне ВЖД указывает на снижение периферической инсулинорезистентности и, как следствие, уменьшение компенсаторной гиперинсулинемии. Это может способствовать снижению нагрузки на β -клетки поджелудочной железы и предотвращать их функциональное истощение в условиях развития СД2.

При гистологическом исследовании поджелудочной железы крыс, получавших только ВЖД, выявлены дегенеративные и атрофические изменения средней степени выраженности. В островках Лангерганса отмечена деструкция клеточных структур с инфильтрацией воспалительными элементами. Также зафиксированы дистрофические изменения в отдельных островках и дегрануляция β -клеток, что коррелирует с повышенными уровнями инсулина в крови этой группы (рис. 2). У крыс, получавших обычный йогурт, в отдельных случаях фиксировалась гипертрофия островков и незначительная лейкоцитарная инфильтрация. В группах животных, получавших йогурты, обогащенные бетулином,

выраженных дегенеративных изменений не выявлено. Гистологическая структура поджелудочной железы в этих группах в целом соответствовала контрольной группе (рис. 2, табл. 5).

При морфометрическом анализе установлено, что в группе «ВЖД» наблюдалось уменьшение количества островков Лангерганса на площади среза поджелудочной железы и тенденция к снижению их размеров по сравнению с контрольными значениями. В группах животных, получавших йогурты, размеры островков и их количество сохранялись на контрольных уровнях (табл. 5).

Таблица 5 – Результаты морфометрического анализа эндокринного аппарата поджелудочной железы крыс
Table 5 – Morphometric analysis of Langerhans islets in rats

Группа	Показатель		
	Количество островков на срезе	Количество островков на 1 мм ²	Средняя площадь островка, мм ²
Контроль	45,2±8,9	0,80±0,09	0,0106±0,0010
ВЖД	32,5±2,5 ^A	0,67±0,04 ^A	0,0083±0,0011; $p < 0,1$
ВЖД + йогурт без добавок	39,3±7,8	0,80±0,15	0,0092±0,0016
ВЖД + йогурт с бетулином-1	40,8±4,42	0,94±0,20	0,0087±0,0009
ВЖД + йогурт с бетулином-2	41,8±4,4	0,95±0,20	0,0106±0,0009

Примечание – A – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой животных.

Таким образом, у крыс на фоне ВЖД появлялась тенденция к уменьшению объемной доли островковой гормональной ткани в составе

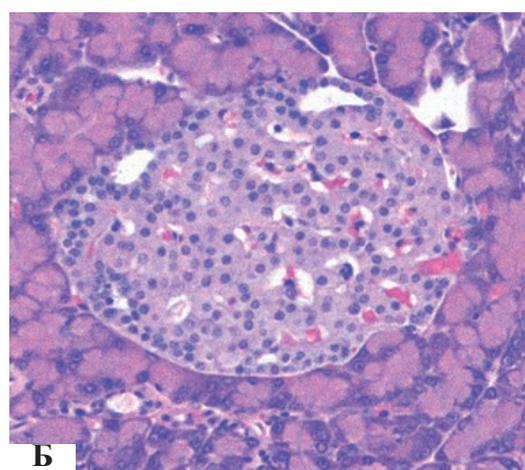
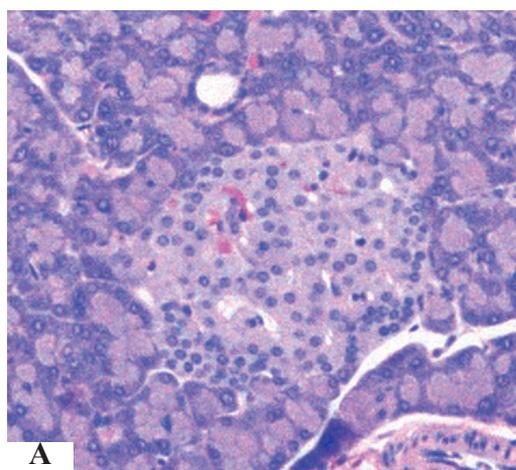


Рисунок 2 – Микрофотография отдельного островка Лангерганса поджелудочной железы, выделенной из животного в группе ВЖД (А) и для сравнения островка из поджелудочной железы контрольного животного (Б). Окраска гематоксилином и эозином

Figure 2 – Representative micrograph of a pancreatic Langerhans islet isolated from a HFD-treated animal (A) and, for comparison, a pancreatic islet from a control rat (B). Hematoxylin and eosin staining.

поджелудочной железы, установлено наличие средней степени выраженности дегенеративных и атрофических изменений. Введение в рацион исследованных йогуртов значительно смягчало эти неблагоприятные изменения. Наибольший протекторный эффект наблюдался при использовании йогуртов, обогащенных бетулином.

Заключение

На основании полученных данных сделаны следующие выводы:

1. Введение в рацион крыс с СД2 йогуртов сопровождается нормализацией уровней глюкозы в крови (натошак) и уровней гликированного гемоглобина, снижением проявлений инсулинорезистентности. При этом наблюдается снижение проявлений инсулинорезистентности и дегенеративных изменений в островковом аппарате

поджелудочной железы при сохранении базального уровня сывороточного инсулина.

2. Наблюдаемые эффекты в отношении изученных показателей зависели от количества бетулина в составе йогуртов – наименее выраженные нарушения наблюдались у животных, получавших йогурты с высокой дозой бетулина.

Полученные результаты обосновывают потенциал использования бетулина в качестве функциональной пищевой добавки для коррекции нарушений углеводного обмена при сахарном диабете 2-го типа.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю благодарность М. Tomulewicz и А. Zakrzaska, M.D., PhD. (Высшая медицинская школа г. Белосток, Польша) за бескорыстное предоставление некоторых реагентов, использованных в настоящей работе.

Литература

- Barriers to Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Among Outpatients in Belarus / A. Sachkouskaya, T. Sharshakova, D. Kovalevsky [et al.] // *Front Clin Diabetes Healthc.* – 2022. – Vol. 2. – Art. 797857. – doi: 10.3389/fcdhc.2021.797857.
- Iwasaki, H. A Comprehensive Analysis of Diabetic Complications and Advances in Management Strategies. / H. Iwasaki, H. Yagyu, H. Shimano // *J Atheroscler Thromb.* – 2025. – Vol. 32, № 5. – P. 550-559. – doi: 10.5551/jat.65551.
- Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с сахарным диабетом (взрослое население)»: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 21 июня 2021 г. № 85 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – URL: <https://clck.ru/3PLc8U> (дата обращения: 21.09.2025). – Текст : электронный.
- Khan, T. A. Combination of Multiple Low-Risk Lifestyle Behaviors and Incident Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies / T. A. Khan, D. Field, V. Chen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2023. – Vol. 46, № 3. – P. 643-656. – doi: 10.2337/dc22-1024.
- Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies, V. R. Aroda, B. S. Collins [et al.] // *Diabetes Care.* – 2022. – Vol. 45, № 11. – P. 2753-2786. – doi: 10.2337/dci22-0034.
- Dietary Interventions to Treat Type 2 Diabetes in Adults with a Goal of Remission: An Expert Consensus Statement from the American College of Lifestyle Medicine / R. M. Rosenfeld, J. H. Kelly, M. Agarwal [et al.] // *Am J Lifestyle Med.* – 2022. – Vol. 16, № 3. – P. 342-362. – doi: 10.1177/15598276221087624.
- Consumption of Dairy Products and the Risk of Overweight or Obesity, Hypertension, and Type 2 Diabetes Mellitus: A Dose-Response Meta-Analysis and Systematic Review of Cohort Studies / Y. Feng, Y. Zhao, J. Liu [et al.] // *Adv Nutr.* – 2022. – Vol. 13, № 6. – P. 2165-2179. – doi: 10.1093/advances/nmac096.
- Bahadoran, Z. Usual intake of dairy products and the chance of pre-diabetes regression to normal glycemia or progression to type 2 diabetes: a 9-year follow-up / Z. Bahadoran, P. Mirmiran, F. Azizi // *Nutr Diabetes.* – 2024. – Vol. 14, № 1. – Art. 15. – doi: 10.1038/s41387-024-00257-7.
- Exploring the plant-derived bioactive substances as antidiabetic agent: An extensive review / M. M. Rahman, P. S. Dhar, Sumaia [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2022. – Vol. 152. – Art. 113217. – doi: 10.1016/j.biopha.2022.113217.
- Plant Extracts for Type 2 Diabetes: From Traditional Medicine to Modern Drug Discovery / J. Lee, S. Noh, S. Lim, B. Kim // *Antioxidants (Basel).* – 2021. – Vol. 10, № 1. – Art. 81. – doi: 10.3390/antiox10010081.
- Hypoglycemic effect of betulin in rats with experimental diabetes / A. Zakrzaska, P. Kitlas, A. Shlyahntun [et al.] // *Acta Pol Pharm.* – 2023. – Vol. 80, № 5. – P. 795-804. – doi: 10.32383/appdr/172620.
- Protective Effect of Betulin on Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetes in Female Rats / F. O. Adepoju, K. V. Sokolova, I. F. Gette [et al.] // *Int J Mol Sci.* 2024. – Vol. 25, № 4. – Art. 2166. – doi: 10.3390/ijms25042166.
- Protective effects of triterpenoid betulin on type 2 diabetes mellitus in rats / A. H. Shlyahntun, Yu. Z. Maksimchik, A. Zakrzaska [et al.] // *bioRxiv.* – 2023. – Art. 550802. – doi: 10.1101/2023.07.27.550802.
- Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю): утв. Решением Комиссии Таможенного союза, 28 мая 2010 г., № 299. – Глава II, раздел 1: Требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов). – URL: clck.ru/3PTYGa (дата обращения: 23.01.2025). – Текст : электронный.
- Skovsø, S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. / S. Skovsø // *J Diabetes Investig.* – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 349-58. – doi: 10.1111/jdi.12235.
- Comparison of area under the curve in various models of diabetic rats receiving chronic medication / K. F. Liu, C. S. Niu, J. C. Tsai [et al.] // *Arch Med Sci.* – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 1078-1087. – doi: 10.5114/aoms.2019.91471.
- Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. DGXI of the European Commission / B. Close, K. Banister, V. Baumans [et al.] // *Lab Anim.* – 1996. – Vol. 30,

- № 4. – P. 293-316. – doi: 10.1258/002367796780739871.
18. Feldman, A. T. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining / A. T. Feldman, D. Wolfe // *Methods Mol Biol.* – 2014. – Vol. 1180. – P. 31-43. – doi: 10.1007/978-1-4939-1050-2_3.
- ### References
1. Sachkouskaya A, Sharshakova T, Kovalevsky D, Rusalenko M, Savasteeva I, Goto A, Yokokawa H, Kumagai A, Takahashi J. Barriers to Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Among Outpatients in Belarus. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2022;2:797857. doi: 10.3389/fcdhc.2021.797857.
 2. Iwasaki H, Yagyu H, Shimano H. A Comprehensive Analysis of Diabetic Complications and Advances in Management Strategies. *J Atheroscler Thromb.* 2025;32(5):550-559. doi: 10.5551/jat.65551.
 3. Ministerstvo zdravoohraneniya Respubliki Belarus. Klinicheskij protokol „Diagnostika i lechenije pacientov s saharnym diabetom (vzrosloje naselenije)”. Postanovlenije № 85 (jun. 21, 2021) [Internet]. Available from: <https://clck.ru/3PLc8U> (Russian).
 4. Khan TA, Field D, Chen V, Ahmad S, Mejia SB, Kahleová H, Rahelić D, Salas-Salvadó J, Leiter LA, Uusitupa M, Kendall CWC, Sievenpiper JL. Combination of Multiple Low-Risk Lifestyle Behaviors and Incident Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care.* 2023;46(3):643-656. doi: 10.2337/dc22-1024.
 5. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
 6. Rosenfeld RM, Kelly JH, Agarwal M, Aspary K, Barnett T, Davis BC, Fields D, Gaillard T, Gulati M, Guthrie GE, Moore DJ, Panigrahi G, Rothberg A, Sannidhi DV, Weatherspoon L, Pauly K, Karlsen MC. Dietary Interventions to Treat Type 2 Diabetes in Adults with a Goal of Remission: An Expert Consensus Statement from the American College of Lifestyle Medicine. *Am J Lifestyle Med.* 2022 May 18;16(3):342-362. doi: 10.1177/15598276221087624.
 7. Feng Y, Zhao Y, Liu J, Huang Z, Yang X, Qin P, Chen C, Luo X, Li Y, Wu Y, Li X, Huang H, Hu F, Hu D, Liu Y, Zhang M. Consumption of Dairy Products and the Risk of Overweight or Obesity, Hypertension, and Type 2 Diabetes Mellitus: A Dose-Response Meta-Analysis and Systematic Review of Cohort Studies. *Adv Nutr.* 2022;13(6):2165-2179. doi: 10.1093/advances/nmac096.
 8. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Usual intake of dairy products and the chance of pre-diabetes regression to normal glycemia or progression to type 2 diabetes: a 9-year follow-up. *Nutr Diabetes.* 2024;14(1):15. doi: 10.1038/s41387-024-00257-7.
 9. Rahman MM, Dhar PS, Sumaia, Anika F, Ahmed L, Islam MR, Sultana NA, Cavalu S, Pop O, Rauf A. Exploring the plant-derived bioactive substances as antidiabetic agent: An extensive review. *Biomed Pharmacother.* 2022;152:113217. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113217.
 10. Lee J, Noh S, Lim S, Kim B. Plant Extracts for Type 2 Diabetes: From Traditional Medicine to Modern Drug Discovery. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(1):81. doi: 10.3390/antiox10010081.
 11. Zakrzeska A, Kitlas P, Shlyahun A, Krasnińska N, Jabłoński R, Tomulewicz M. Hypoglycemic effect of betulin in rats with experimental diabetes. *Acta Pol Pharm.* 2023;80(5):795-804. doi: 10.32383/appdr/172620.
 12. Adepoju FO, Sokolova KV, Gette IF, Danilova IG, Tsurkan MV, Mondragon AC, Kovaleva EG, Miranda JM. Protective Effect of Betulin on Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetes in Female Rats. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2166. doi: 10.3390/ijms25042166.
 13. Shlyahun AH, Maksimchik YuZ, Zakrzeska A, Sutsko IP, Raduta AF, Buksha EV, Bogdevich EV, Kitlas P, Tomulewicz M. Protective effects of triterpenoid betulin on type 2 diabetes mellitus in rats. *bioRxiv.* 2023:550802. doi: 10.1101/2023.07.27.550802.
 14. Unified sanitary-epidemiological and hygienic requirements for products (goods) subject to sanitary-epidemiological supervision (control) [Internet]. Approved by Decision of the Customs Union Commission № 299 (28 May, 2010). Moscow, 2010. Section 1, Chapter 2, Requirements for the safety and nutritional value of food products. Available from: clck.ru/3PTYGa (Russian).
 15. Skovsø S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J Diabetes Investig.* 2014;5(4):349-58. doi: 10.1111/jdi.12235.
 16. Liu KF, Niu CS, Tsai JC, Yang CL, Peng WH, Niu HS. Comparison of area under the curve in various models of diabetic rats receiving chronic medication. *Arch Med Sci.* 2020;18(4):1078-1087. doi: 10.5114/aoms.2019.91471.
 17. Close B, Banister K, Baumans V, Bernoth EM, Bromage N, Bunyan J, Erhardt W, Flecknell P, Gregory N, Hackbarth H, Morton D, Warwick C. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. DGXI of the European Commission. *Lab Anim.* 1996;30(4):293-316. doi: 10.1258/002367796780739871.
 18. Feldman AT, Wolfe D. Tissue processing and hematoxylin and eosin staining. *Methods Mol Biol.* 2014;1180:31-43. doi: 10.1007/978-1-4939-1050-2_3.

HYPOGLYCEMIC AND PANCREOPROTECTIVE EFFECTS OF BETULIN-ENRICHED YOGURTS IN A RAT MODEL OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

A. H. Shlyahatun¹, D. G. Stanislavchik², A. F. Raduta¹, E. V. Buksha¹, Y. V. Bogdevich¹,
A. A. Astrowski¹, I. P. Sutsko³, E. A. Moiseenok⁴, Zh. V. Motylevich¹

¹The Institute of Biochemistry Biologically Active Compounds of the National Academy of
Sciences of Belarus, Grodno, Belarus

²Joint Stock Company «Molochny Mir», Grodno, Belarus

³Grodno State University, Grodno, Belarus

⁴Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Functional foods have emerged as a promising strategy in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus. In this context, a specialized line of yogurts enriched with betulin, branded as "DiaVita," has been developed to support dietary interventions for individuals with type 2 diabetes.

Objective. To evaluate the protective effects of betulin-enriched yogurts in an experimental model of type 2 diabetes induced in rats.

Material and Methods. Type 2 diabetes was experimentally induced in Wistar rats through a combination of a high-fat diet and streptozotocin administration. The animals were subsequently administered yogurts containing varying concentrations of betulin. The animals' body weight and glycemia levels were determined. A glucose tolerance test was performed on the 45th day of the experiment. Hb1Ac (in whole blood lysates) and insulin concentrations in rat blood serum were determined by enzyme immunoassay. At the end of the experiment, histological and morphometric analysis of pancreatic tissue samples was performed.

Results. Betulin-enriched yogurts demonstrated significant efficacy in normalizing blood glucose and glycated hemoglobin (HbA1c) levels, as well as reducing insulin resistance. Additionally, notable pancreoprotective effects were observed.

Conclusion. Yogurts fortified with betulin exhibit marked hypoglycemic and pancreoprotective properties, indicating their potential as a functional dietary component in the management of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, betulin, functional foods, yogurts, insulin resistance, pancreoprotection.

For citation: Shlyahatun AH, Stanislavchik DG, Raduta AF, Buksha EV, Bogdevich YV, Astrowski AA, Sutsko IP, Moiseenok EA, Motylevich ZhV. Hypoglycemic and pancreoprotective effects of betulin-enriched yogurts in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2025;23(5):477-484. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-5-477-484>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследования проведены в рамках договора № 09-08/21/01 от 09.08.2021 на выполнение научно-исследовательской работы «Исследовать лечебно-профилактическое действие молочного продукта (йогурт, напиток кисломолочный, продукт кисломолочный и прочие), содержащего бетулин» (№ ГР 20213656).

Financing. The study was carried out under Agreement No. 09-08/21/01, dated September 8, 2021, as part of the research project titled "Investigation of the Therapeutic and Prophylactic Effects of Dairy Products (including yogurt, fermented milk beverages, and other fermented milk formulations) Containing Betulin" (Reg. No. 20213656).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Шляхтун Алексей Генрихович / Shlyahatun Alexej, e-mail: shlyahatun@ibiochemistry.by, ORCID: 0000-0002-7618-9589

Станиславчик Диана Георгиевна / Stanislavchik Diana

Радута Елена Францевна / Raduta Alena, ORCID: 0000-0001-8020-1838

Букша Екатерина Витальевна / Buksha Ekaterina, ORCID: 0009-0001-0236-9691

Богdevич Евгений Валерьянович / Bogdevich Yauheni, ORCID: 0009-0003-9825-098X

Островский Александр Александрович / Astrowski Aliaksandr, ORCID: 0000-0001-8647-3922

Сутько Ирина Петровна / Sutsko Irina, ORCID: 0000-0001-9599-6944

Мойсеёнок Евгений Андреевич / Moiseenok Evgenij, ORCID: 0000-0001-9488-9290

Мотылевич Жанна Витальевна / Motylevich Zhanna, ORCID: 0009-0004-3311-9320

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 07.07.2025

Принята к публикации / Accepted for publication: 17.09.2025