

Возможности применения лактитола при заболеваниях, ассоциированных с неправильным образом жизни

М.В. Маевская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, mvmaevskaya@me.com

С.В. Оковитый², <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а

Резюме

В настоящее время здравоохранение России и большинства стран мира испытывает нагрузку из-за роста числа заболеваний, ассоциированных с неправильным образом жизни: сахарного диабета 2-го типа, ожирения, неалкогольной жировой болезни печени и др. Первое условие в лечении неалкогольной жировой болезни печени и других заболеваний, ассоциированных с неправильным образом жизни, – его модификация. Возможность сделать этот процесс более эффективным дает применение лактитола, он способен увеличивать продукцию бутирата, снижать повреждение структур кишечного барьера, взаимодействовать с рецепторами сладкого вкуса. Лактитол имеет низкий гликемический индекс, не всасывается в кишечнике и ферментируется подобно пищевым волокнам. Клинические исследования продемонстрировали, что у здоровых мужчин, не страдающих ожирением, метаболический ответ на этот препарат соответствует меньшему повышению концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида плазмы крови по сравнению с приемом глюкозы. В эксперименте и у людей показано, что лактитол также уменьшает концентрацию триглицеридов в плазме, вероятно, за счет уменьшения их всасывания вследствие ускорения транзита кишечного содержимого. Важным свойством препарата служит его способность повышать концентрацию ГПП-1 и PYY, что сопровождается замедлением эвакуации из желудка, уменьшением чувства голода и актуально в лечении ожирения, сахарного диабета 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени. Эффективность, безопасность и переносимость лактитола оценивалась в рамках 120-дневного рандомизированного контролируемого исследования, включавшего 139 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Было показано, что добавление лактитола по 6 г 2 раза в сутки к мероприятиям по коррекции образа жизни повышает их эффективность в виде статистически значимого снижения уровня АЛТ и повышения соотношения АСТ/АЛТ по сравнению с контролем. Лактитол может рассматриваться в качестве метаболического корректора и применяться в лечении заболеваний, ассоциированных с неправильным образом жизни.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, инкретины, кишечная микробиота, рецепторы сладкого вкуса, гликемия, уровень триглицеридов

Для цитирования: Маевская МВ, Оковитый СВ. Возможности применения лактитола при заболеваниях, ассоциированных с неправильным образом жизни. *Медицинский совет*. 2024;18(8):162–169. <https://doi.org/10.21518/ms2024-184>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lactitol properties in the treatment of patients with lifestyle-related diseases

Marina V. Maevskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, mvmaevskaya@me.com

Sergey V. Okovityi², <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

² St Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Russia and most countries of the world are currently facing pressures on their health services because of the growing number of diseases associated with unhealthy lifestyles: type 2 diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, etc. Lifestyle modification is the first prerequisite in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and other diseases associated with unhealthy lifestyle. The use of lactitol provides the opportunity to make this process more effective, as it is able to increase the production of butyrate, reduce the damage to the intestine barrier structure, and interact with sweet-taste receptors. Lactitol has a low glycaemic index, it is not absorbed in the intestine and is fermented like dietary fibres. The results of the studies showed that the metabolic response to this drug corresponds to a lower increase in plasma glucose, insulin and C-peptide levels compared to the use of glucose in healthy, non-obese men. It has been shown through various experiments in animals and in humans that lactitol also reduces the plasma triglyceride levels, probably due to reduced triglyceride absorption as a result of accelerated transit of intestinal contents. An important property of the drug is its ability to increase the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and PYY levels, which is accompanied by delayed gastric emptying and reduced hunger, which is essential in the treatment of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. A 120-day randomized controlled trial was conducted to assess the efficacy, safety, and tolerability of lactitol in 139 patients with nonalcoholic fatty liver disease. Twice-daily

administration of lactitol 6 g in addition to lifestyle modification events has been shown to increase their efficacy expressed as a significant decrease in ALT levels and an increase in the AST/ALT ratio compared to control subjects. Lactitol can be considered as a metabolic corrector and used in the treatment of diseases associated with an unhealthy lifestyle.

Keywords: obesity, type 2 diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, incretins, intestinal microbiota, sweet receptors, glycemia, level of triglycerides

For citation: Maevskaya MV, Okovityi SV. Lactitol properties in the treatment of patients with lifestyle-related diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):162–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-184>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в большинстве стран мира, в том числе в РФ, здравоохранение испытывает нагрузку из-за роста числа заболеваний, ассоциированных с неправильным образом жизни, что предполагает гиподинамию, избыток энергии в пищевом рационе, систематическое употребление алкоголя или злоупотребление им. Примеры этих заболеваний – ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная болезнь печени. У одного и того же пациента нередко можно видеть сочетание двух и более неблагоприятных факторов.

На сегодняшний день НАЖБП можно отнести к самым распространенным неинфекционным заболеваниям печени. Повсеместно ее частота в популяции составляет 25–30% [1], а по результатам крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2, выполненного в ряде регионов России, распространенность НАЖБП достигает у мужчин 38,5%, у женщин – 26,6% [2]. Согласно прогностической модели Маркова, бремя НАЖБП и ее неблагоприятных исходов, ассоциированных с прогрессирующим повреждением печени, резко увеличится к 2030 г. [3]. Все это ставит данное заболевание в фокус внимания сотрудников здравоохранения самого разного профиля.

МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Главное условие в лечении заболеваний, ассоциированных с неправильным образом жизни, – его модификация. Терапия первой линии НАЖБП, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, предполагает сбалансированный пищевой рацион, основанный на принципах диеты средиземноморского типа, и структурированную с учетом индивидуальных особенностей физическую нагрузку¹ [1, 4–8].

Применение лекарственных препаратов направлено на различные звенья патогенеза НАЖБП и ассоциированных с ней состояний и используется с учетом индивидуальных особенностей пациентов. Однако на практике пациенты с трудом меняют свой стиль жизни и рацион питания. Происходит это по вполне объективным причинам: еда у них не только выполняет функцию утоления голода и обеспечения организма энергией, но также служит средством для снятия стресса и уменьшения тревоги, решения каких-либо социальных вопросов.

Для того чтобы пациенту с НАЖБП и ассоциированными состояниями (ожирение, СД2 и т.д.) сделать процесс модификации образа жизни более эффективным и структурированным, существуют различные инструменты:

- психологическая поддержка и применение техники кратких мотивационных бесед [9];
- использование фармакологических препаратов, подавляющих аппетит;
- уменьшение / воздержание от добавленного сахара в пищевом рационе;
- отказ от добавленной руками человека фруктозы [1, 5];
- воздействие на кишечную микробиоту и проницаемость кишечной стенки [10–13].

Микробиота в патогенезе НАЖБП играет самостоятельную роль. Среди комменсальных организмов, населяющих кишечник человека, доминируют 4 основных типа: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. Микробиота играет жизненно важную роль в поддержании целостности кишечного барьера и проницаемости кишечника. Нарушение ее состава может повреждать кишечный эпителий и разрушать белки плотных соединений, что приводит к попаданию из кишечника в порталы кровотока бактерий, продуцируемого ими этанола, эндотоксинов [14, 15]. Это индуцирует воспаление и фиброгенез в печени, способствуя ее повреждению [16, 17].

Учитывая возможности влияния на кишечную микробиоту и проницаемость кишечной стенки с помощью пребиотиков, пробиотиков и их комбинаций, этот путь воздействия на печень при НАЖБП представляется весьма перспективным, что подтверждается рядом метаанализов [10–13]. Несмотря на разнородность проведенных исследований и многообразие использовавшихся средств, в целом можно заключить, что препараты этих групп могут уменьшать стеатоз печени, уровень печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза), глюкозы и холестерина липопротеидов низкой плотности, выраженность инсулинорезистентности.

Важным компонентом действия этих препаратов является способность влиять на изменение спектра желчных кислот и выработку масляной кислоты (бутирата) микрофлорой, которые могут оказывать значительное воздействие на множество метаболических факторов [18]. Благоприятное влияние пребиотиков на микрофлору сопровождается нормализацией конверсии первичных желчных кислот во вторичные, которая снижена при НАЖБП. Это важно, так как вторичные желчные кислоты могут стимулировать фарнезоидные X-рецепторы (FXR),

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.

уменьшая липогенез и активировать рецептор 5 белка Takeda, ассоциированный с G-белком (TGR5), опосредуя увеличение расхода энергии и повышение чувствительности к инсулину [19]. Образующийся под влиянием пребиотиков бутират играет ключевую роль в благоприятном воздействии на состояние кишечной микробиоты [20]. Как локально, так и после попадания в системный кровоток он может уменьшать воспаление через различные молекулярные механизмы, такие как активация противовоспалительных Т-регуляторных клеток, ингибирование множественных сигнальных путей и повышение чувствительности к инсулину [21, 22].

ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ И ЭНТЕРОЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ КИШЕЧНИКА

Лактитол – один из наиболее интересных препаратов, оказывающих влияние на пейзаж кишечной микробиоты. Он представляет собой продукт каталитического гидрирования лактозы – 4-О-β-D-галактопиранозил-D-глюцитол. Благодаря сладкому вкусу лактитол нашел применение в качестве функционального ингредиента в различных пищевых продуктах для замены сахарозы, используется в средствах для ухода за полостью рта, где он может помочь снизить риск кариеса зубов, обладает свойствами достаточно избирательно увеличивать количество лакто- и бифидобактерий, применяется как гипоаммониемический препарат у больных печеночной энцефалопатией [23]. Однако многочисленные плеiotропные свойства лактитола в совокупности с его уникальными физико-химическими особенностями позволяют рассматривать его и в качестве метаболического корректора.

Интересно отметить, что определенные метаболические эффекты лактитола напоминают аналогичные у пищевых волокон: он не гидролизруется, не всасывается в желудке и тонкой кишке, ферментируется в толстой кишке сахаролитической микрофлорой с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК, в том числе бутирата) и способствует росту биомассы бактерий (*рис. 1*) [24–26].

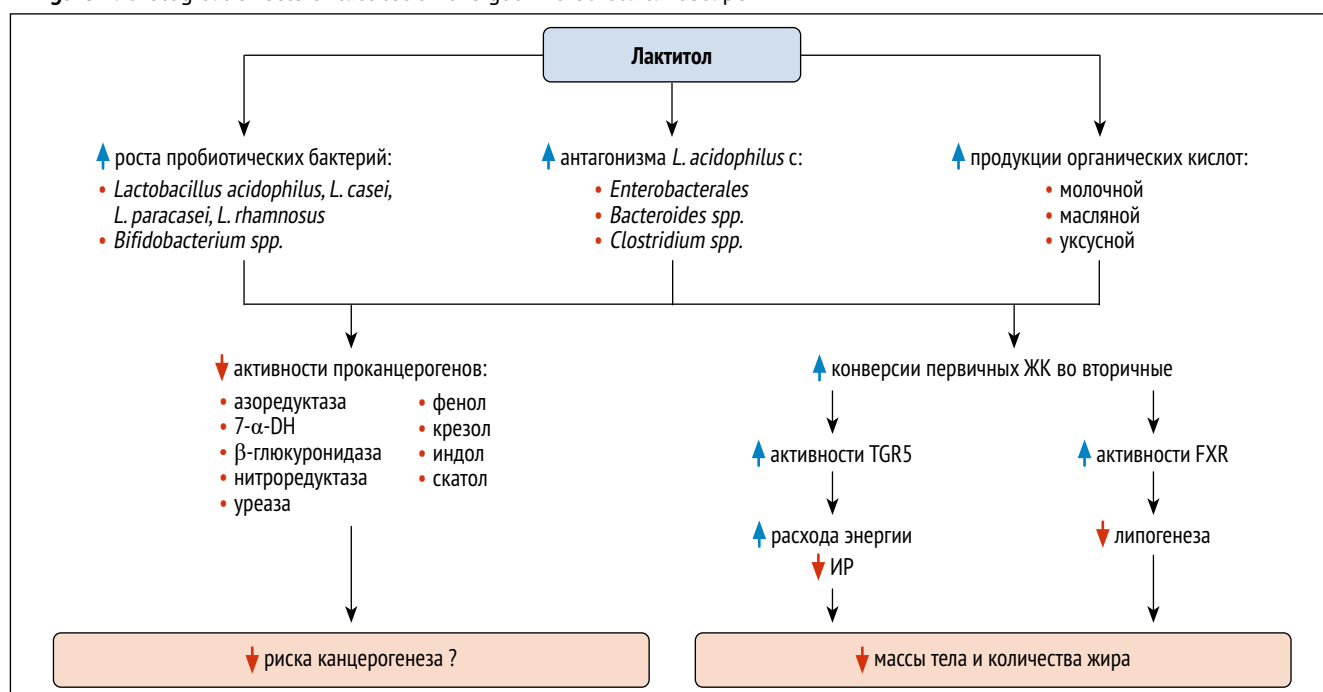
Лактитол способен существенно уменьшать активность некоторых бактериальных проканцерогенных ферментов (азоредуктазы, 7-α-дегидроксилазы, β-глюкуронидазы, нитроредуктазы и уреазы) и метаболитов (фенол, крезол, индол и скатол) [27].

Наряду с хорошо известным гипоаммониемическим действием лактитол также способен снижать повреждение структур кишечного барьера, предотвращая избыточное попадание не только аммиака, но и провоспалительных антигенов кишечной микрофлоры в печень [28]. Вероятно, этот эффект может реализовываться опосредованно через стимуляцию рецептора жирных кислот 2 (FFAR2, GPR43) образующимися КЦЖК, в результате чего запускается увеличение продукции глюкагоноподобного пептида (ГПП) 2-го типа. Этот гормон обладает способностью регулировать пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток кишечного эпителия, повышает число ворсинок в кишечнике и поддерживает его проницаемость [29, 30]. В результате уменьшается проникновение бактериальных липополисахаридов в кровь, снижается исходящая из кишечника провоспалительная нагрузка на печень и иммунную систему, подавляется воспаление в печени [28].

Наконец, нельзя не отметить еще одно очень важное свойство лактитола – его сладкий вкус, который очень напоминает вкусовые характеристики сахарозы, но обладает низким гликемическим индексом, равным 2,3

● **Рисунок 1.** Биологические эффекты влияния лактитола на пейзаж кишечной микробиоты

● **Figure 1.** Biological effects of lactitol on the gut microbiota landscape



7-α-DH – 7-α-дегидрогеназа; ЖК – желчные кислоты; TGR5 – рецептор 5 белка Takeda, ассоциированный с G-белком; FXR – фарнезоидный X-рецептор; ИР – инсулинорезистентность.

(у глюкозы – 100, у сахарозы – 68,5), что позволяет рассматривать его в том числе как средство снижения потребления простых углеводов [31–33]. Очень интересными и потенциально важными представляются особенности взаимодействия лактитола со вкусовыми рецепторами сладкого вкуса, которые представляют собой димер из двух рецепторов – TAS1R2 (taste 1 receptor member 2) и TAS1R3. Эти рецепторы располагаются не только в органах вкуса, но также экспрессируются и играют существенную роль во многих других тканях: в желудке, тонкой кишке, поджелудочной железе, жировой ткани и толстой кишке [34]. Так, очевидно, TAS1R2/TAS1R3 вовлечены в определение уровня глюкозы и регуляцию высвобождения инсулина [35], а через TAS1R3 регулируется секреция двух инкретинов – ГПП-1 и глюкозозависимого инсультотропного пептида [36]. Кроме того, экспрессия рецептора сладкого вкуса была обнаружена в сердце, головном мозге, мочевом пузыре, носовом респираторном эпителии и почках, однако его роль там не ясна [37]. Это позволяет предполагать, что рецептор сладкого вкуса может быть новой потенциальной терапевтической мишенью для лечения связанных с ним метаболических заболеваний, таких как диабет, НАЖБП и гиперлипидемия [38].

В настоящее время на рынке представлено несколько некалорийных подсластителей, отличающихся своими физико-химическими и органолептическими свойствами. Однако для некоторых из них характерен горьковатый привкус (из-за сопутствующей активации TAS2Rs-рецепторов горького вкуса). Кроме того, высказываются опасения относительно избыточной стимуляции подсластителями рецепторов сладкого вкуса во многих других тканях, помимо ротовой полости. И хотя существует очень мало исследований на людях, в которых оценивалось влияние искусственных подсластителей на развитие НАЖБП, и на

сегодняшний день нет достаточных доказательств, что они могут оказывать негативное влияние на этот процесс [39], тем не менее полностью исключить его нельзя [40, 41].

В связи с этим привлекают внимание подсластители, которые не обладают выраженным стимулирующим действием на TAS1Rs-рецепторы, не всасываются и метаболизируются микробиотой кишечника с образованием потенциально благоприятно влияющих метаболитов. Так, в отличие от классических мощных стимуляторов обоих рецепторов, таких как сахароза и фруктоза, лактитол (как и мальтитол), по-видимому, стимулируют преимущественно только TAS1R2-рецепторы [42]. Помимо этого, он имеет очень низкую биодоступность и метаболизируется с образованием КЦЖК, обладающих пребиотическим действием, а также, в отличие от натуральных сахаров, его использование (как и других сахарозаменителей), не приводит к избыточной активации системы вознаграждения мозга, например дофаминергических областей среднего мозга и полосатого тела [31, 43].

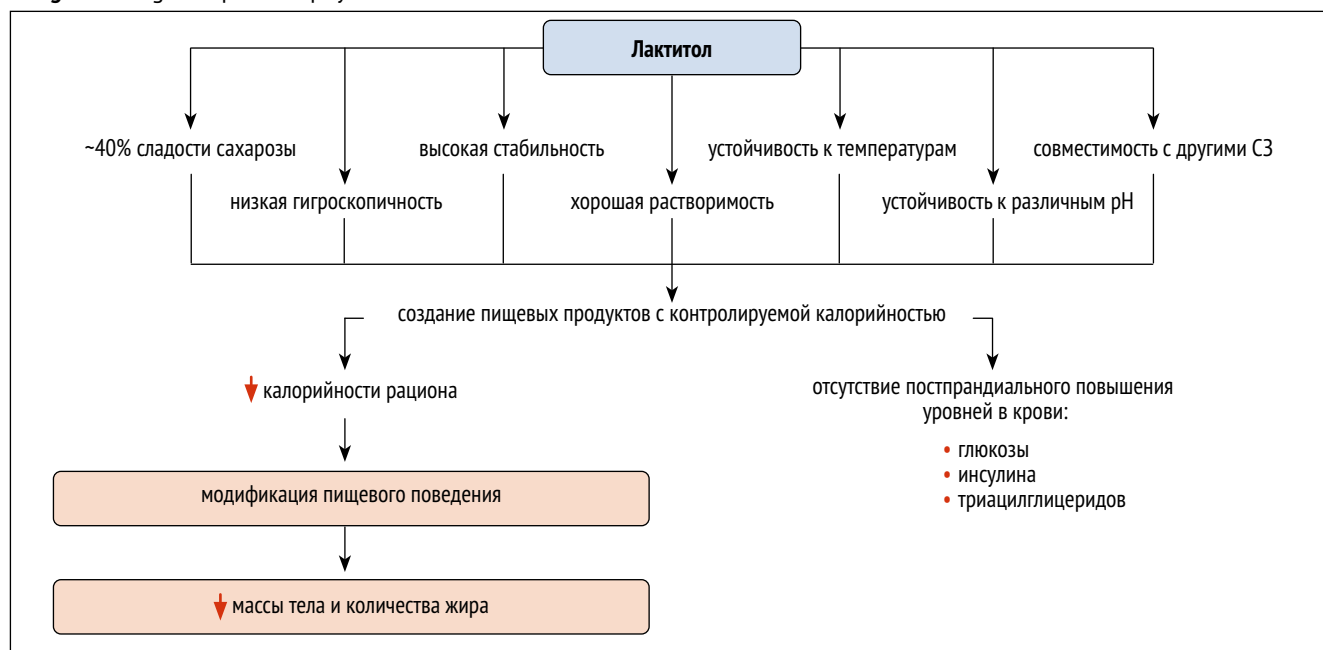
Кроме того, нельзя не отметить технологические особенности лактитола, выгодно отличающие его от других сахарозаменителей: он не разрушается при высокой температуре, низких значениях pH, не гигроскопичен (это позволяет сохранять изделиям из него хрусткость), благодаря чему может использоваться как в пищевой промышленности, так и в быту (рис. 2).

Лактитол может служить хорошим инструментом в комплексном лечении пациентов с НАЖБП. Клинические исследования продемонстрировали, что у здоровых мужчин, не страдающих ожирением, метаболический ответ на лактитол (25 г) соответствует меньшему ($P < 0,02$) повышению концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида в плазме крови по сравнению с приемом глюкозы [44].

В исследовательской работе Y. Shimomura et al. [32] изучали влияние лактитола и полидекстрозы (пребиотическое

● **Рисунок 2.** Органолептические и физико-химические особенности лактитола

● **Figure 2.** Organoleptic and physicochemical characteristics of lactitol



СЗ – сахарозаменители.

волокно и низкокалорийный пищевой наполнитель) на уровень глюкозы, инсулина и триглицеридов в плазме крови. Одна часть этой работы была выполнена у людей, вторая – на экспериментальных животных. В часть исследования у людей включались здоровые добровольцы – мужчины в возрасте 21–23 лет. В день эксперимента они съедали 46 г обычного шоколада или шоколада без сахара (с лактитолом и полидекстрозой). Дизайн был перекрестным, все участники получали как обычный шоколад, так и шоколад без сахара с интервалом в 1 нед. Было показано, что лактитол и полидекстроза практически не оказывали влияния на уровни инсулина и глюкозы в плазме, в отличие от обычного шоколада (рис. 3).

Шоколад – это богатый жиром продукт, обе его формы в данном исследовании содержали 35% этого компонента. Шоколад без сахара, в отличие от обычного шоколада, практически не оказывал влияния на уровень триглицеридов в крови (рис. 4), что можно отнести к важному свойству лактитола и полидекстрозы – уменьшать доступность поступающих с пищей жиров для системного использования.

Вторая часть работы была выполнена на животных (крысы) для понимания механизма снижения уровня триглицеридов после употребления в пищу шоколада без сахара. Для этого животным вводилась жировая эмульсия с обычным сахаром и без сахара (он был заменен лактитолом и полидекстрозой). Изменения в концентрации постпрандиальной глюкозы, инсулина и триглицеридов были аналогичны результатам, полученным у людей. Помимо этого, у животных измерялось количество жировой эмульсии в разных сегментах тонкой кишки через 120 мин после ее введения, и было показано, что транзит кишечного содержимого ускорялся при приеме лактитола и полидекстрозы, что уменьшало возможность для всасывания триглицеридов.

Эти сведения дают основание для применения лактитола в лечении НАЖБП и ассоциированных с ней ожирения и СД2, учитывая, что он не повышает концентрацию глюкозы, инсулина и триглицеридов.

Большое внимание в последние годы уделяется инкретинам – гормонам, которые продуцируются распо-

женными по всему желудочно-кишечному тракту энтероэндокринными клетками. Инкретины и их аналоги рассматриваются в качестве фармакологических препаратов для лечения СД2, ожирения, изучаются их прямые и опосредованные гепатотропные эффекты, примером могут служить агонисты ГПП-1 лираглутид и семаглутид.

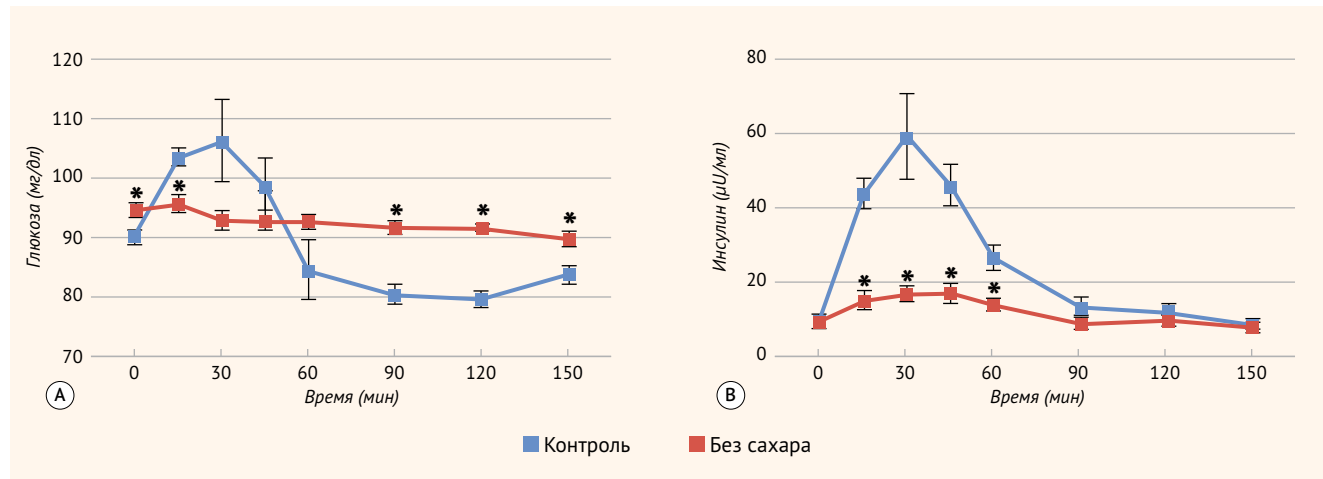
Лактитол ярко продемонстрировал способность повышать постпрандиальные уровни ГПП-1 в эксперименте у животных и менее выраженно – у людей [45]. Тем не менее этот компонент механизма действия препарата представляется очень важным, так как под влиянием ГПП-1 происходит замедление эвакуации из желудка и подавление аппетита, уменьшается гипергликемия и реализуется органопротекция (рис. 5) [46].

Интерес также представляет пептид тирозин-тирозин (РYY), который обладает способностью подавлять аппетит, задерживать эвакуацию пищи из желудка, а также приводить к снижению массы тела, что доказано как на экспериментальных животных, так и у людей, и имеет потенциал использования при ожирении и СД2 [47, 48].

Прием натошак 20 г лактитола здоровыми добровольцами способствует поддержанию в течение 5 ч повышенного уровня гастроинтестинального гормона РYY в крови [45]. Очевидно, это действие обусловлено образованием в ходе метаболизма кишечной микробиотой КЦЖК, которые стимулируют специфические рецепторы жирных кислот 2 (FFAR2, GPR43), что сопровождается увеличением продукции РYY энтероэндокринными L-клетками кишечника и приводит к замедлению опорожнения желудка, активации центра насыщения и подавлению центра голода в гипоталамусе, уменьшению аппетита и снижению инсулинорезистентности. Это свойство может иметь важное значение при применении у пациентов с НАЖБП и ожирением / избыточной массой тела.

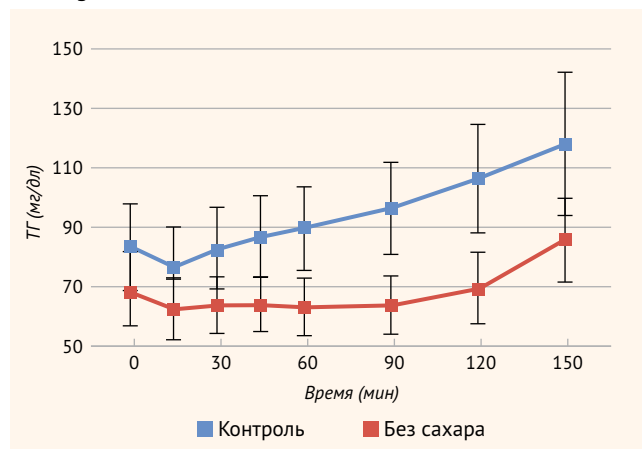
В доклинических исследованиях продемонстрирована способность лактитола уменьшать массу тела и количество жира в организме [45, 49]. Так, курс лактитола (2 г в сутки в течение 8 дней) улучшал постпрандиальный гликемический индекс крыс на диете с высоким содержанием жиров,

● **Рисунок 3.** Уровни постпрандиальной глюкозы (А) и инсулина (В) после употребления в пищу обычного шоколада и шоколада без сахара
● **Figure 3.** Postprandial glucose (A) and insulin (B) levels after eating regular and sugar-free chocolate



снижал среднюю массу тела, уровни инсулина и триглицеридов [50]. Помимо метаболических эффектов, это может быть связано с тем, что использование вместо столового сахара лактитола снижает поступление пищевой энергии. Соответственно, для обеспечения организма энергией для поддержания энергетического равновесия 1 кДж метаболизируемой энергии лактита, вероятно, дает на

● **Рисунок 4.** Концентрация триглицеридов в крови после употребления в пищу обычного шоколада и шоколада без сахара
● **Figure 4.** Blood triglyceride concentrations after eating regular and sugar-free chocolate



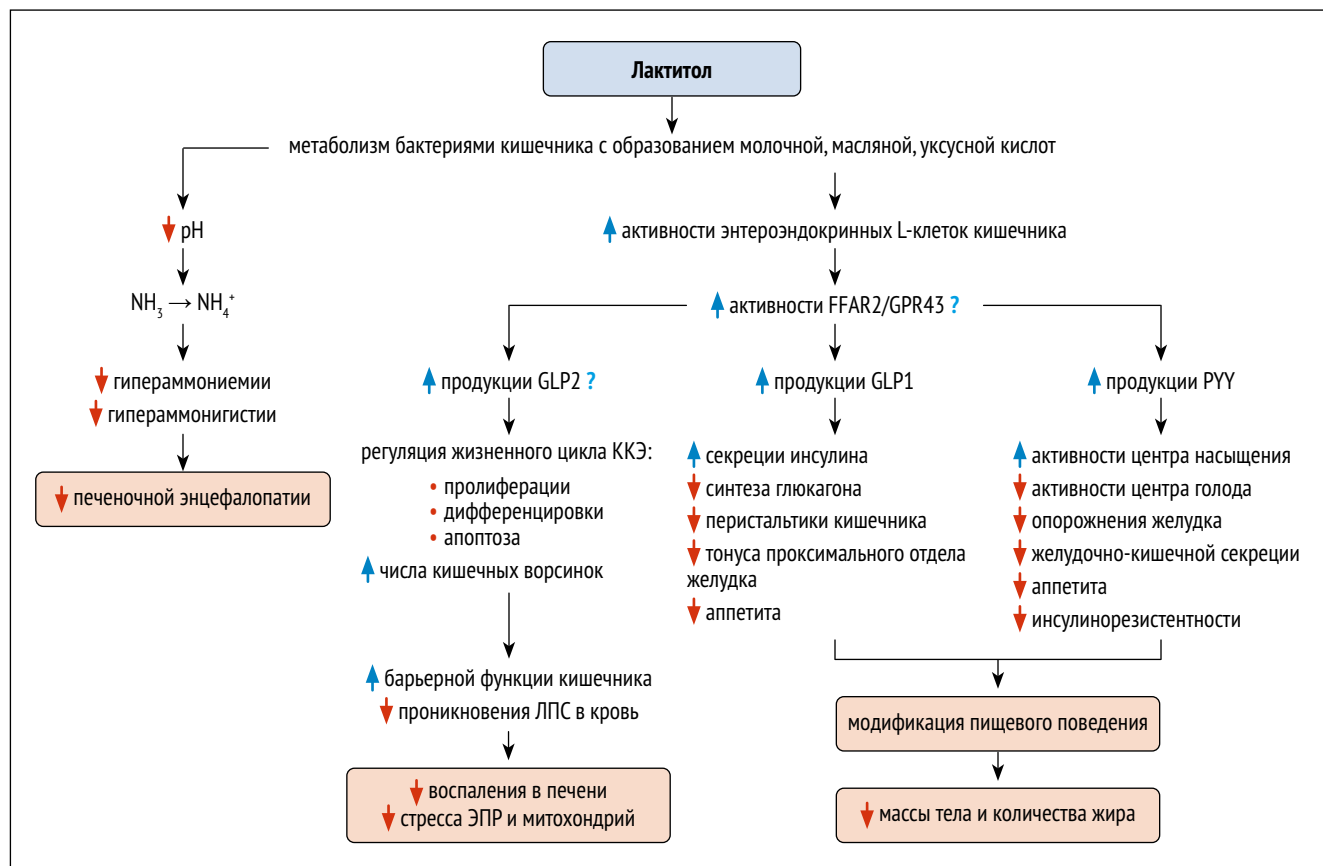
60% меньше, чем 1 кДж метаболизируемой энергии сахара [51]. Таким образом, для покрытия формирующегося дефицита энергии организму необходимо мобилизовать ее из доступных источников, например, жировых депо, что и приводит к снижению массы тела.

У пациентов с НАЖБП эффективность, безопасность и переносимость лактитола оценивались в рамках 120-дневного рандомизированного контролируемого исследования, включавшего 139 пациентов. Было показано, что добавление лактитола по 6 г 2 раза в сутки к мероприятиям по коррекции образа жизни повышают их эффективность, позволяя достичь к 3-му месяцу исследования статистически более значимого снижения уровня АЛТ и повышения соотношения АСТ/АЛТ по сравнению с контролем, сохранявшихся до окончания исследования².

Наконец, следует отметить, что лактитол, по-видимому, с успехом может комбинироваться с другими средствами лечения НАЖБП. Такая тактика может быть вполне оправдана с целью воздействия на различные патогенетические звенья заболевания, а также у коморбидных пациентов [52]. Так, в экспериментальном исследовании на модели неалкогольного стеатогепатита добавление

² Многоцентровое, проспективное, двойное слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах по изучению эффективности, безопасности и переносимости препарата Экспортал® порошок для приготовления раствора для приема внутрь (АО «Валента Фарм», Россия) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Протокол №ЭК-01-11-2019. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrails/clintrial/10991>.

● **Рисунок 5.** Некоторые биологические эффекты лактитола, основанные на действии его метаболитов на энтероэндокринные клетки кишечника
● **Figure 5.** Certain biological effects of lactitol based on its metabolite action on gut enteroendocrine cells



FFAR2/GPR43 – рецептор жирных кислот 2; GLP – глюкагоноподобный пептид; PYY – пептид тирозин-тирозин; ККЭ – клетки кишечного эпителия; ЛПС – липополисахариды; ЭПР – эндоплазматический ретикулум.

лактитола к пробиотикту позволяло добиться большего регулирования массы тела и постпрандиального метаболизма (особенно через влияние на уровень триглицеридов). Кроме того, лактитол значительно повышал уровень гормона РУУ и снижал уровень инсулина в крови [50]. Одновременно благодаря умеренной сладости лактитол можно сочетать с другими низкокалорийными подсластителями, широко используемыми в современных низкокалорийных продуктах без сахара, такими как ацесульфам К, аспартам и сахарин [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные плейотропные свойства лактитола в совокупности с его уникальными физико-химическими особенностями позволяют рассматривать его в качестве мета-

болического корректора и применять в лечении заболеваний, ассоциированных с неправильным образом жизни.

Доклинические и клинические исследования демонстрируют его потенциал в лечении ожирения, СД2 и НАЖБП за счет способности влиять на пейзаж кишечной микробиоты, стимулировать выработку определенных инкретинов (ГПП-1 и РУУ), уменьшать поступление пищевой энергии, профилактировать постпрандиальную гипергликемию и гипертриглицеридемию. Большую ценность представляет хороший профиль безопасности препарата. Ожидаются дальнейшие клинические исследования лактитола у пациентов с заболеваниями, в основе которых лежит метаболическая дисфункция.



Поступила / Received 15.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2024

Принята в печать / Accepted 04.04.2024

Список литературы / References

1. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–1835. <https://doi.org/10.1097/hep.000000000000323>.
2. Евстифеева СЕ, Шальнова СА, Куценко ВА, Яровая ЕБ, Баланова ЮА, Имаева АЭ и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.
3. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, Yarovaia EV, Balanova YuA, Imaeva AE et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.
4. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–133. <https://doi.org/10.1002/hep.29466>.
5. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int*. 2017;37(7):936–949. <https://doi.org/10.1111/liv.13435>.
6. Маевская МВ, Котовская ЮВ, Ивашкин ВТ, Ткачева ОН, Трошина ЕА, Шестакова МВ и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216–253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
7. Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, Tkacheva ON, Troshina EA, Shestakova MV et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(2):216–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
8. Cheng S, Ge J, Zhao C, Le S, Yang Y, Ke D et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017;7(1):15952. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16159-x>.
9. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsue H, Nago T et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. 2017;66(1):142–152. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023>.
10. Buzzetti E, Linden A, Best LM, Madden AM, Roberts D, Chase TJG et al. Lifestyle modifications for nonalcohol-related fatty liver disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6(6):CD013156. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013156.pub2>.
11. Aveyard P, Lewis A, Tearne S, Hood K, Christian-Brown A, Adab P et al. Screening and brief intervention for obesity in primary care: a parallel, two-arm, randomised trial. *Lancet*. 2016;388(10059):2492–2500. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31893-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31893-1).
12. Loman BR, Hernández-Saavedra D, An R, Rector RS. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2018;76(11):822–839. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy031>.
13. Jin H, Xu X, Pang B, Yang R, Sun H, Jiang C et al. Probiotic and prebiotic interventions for non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. *Benef Microbes*. 2021;12(6):517–529. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0183>.
14. Li S, Liu J, Wang Z, Duan F, Jia Z, Chen X, Li S. The promising role of probiotics/prebiotics/synbiotics in energy metabolism biomarkers in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:862266. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.862266>.
15. Rong L, Ch'ng D, Jia P, Tsoi KKF, Wong SH, Sung JY. Use of probiotics, prebiotics, and synbiotics in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(10):1682–1694. <https://doi.org/10.1111/jgh.16256>.
16. Zorn AM, Wells JM. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009;25:221–251. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.042308.113344>.
17. Fairfield CJ, Drake TM, Pius R, Bretherick AD, Campbell A, Clark DW et al. Genome-Wide Association Study of NAFLD Using Electronic Health Records. *Hepatol Commun*. 2022;6(2):297–308. <https://doi.org/10.1002/hep4.1805>.
18. Tomita K, Tamiya G, Ando S, Ohsumi K, Chiyo T, Mizutani A et al. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut*. 2006;55(3):415–424. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.071118>.
19. Kremer M, Hines IN, Milton RJ, Wheeler MD. Favored T helper 1 response in a mouse model of hepatosteatosis is associated with enhanced T cell-mediated hepatitis. *Hepatology*. 2006;44(1):216–227. <https://doi.org/10.1002/hep.21221>.
20. Chen J, Vitetta L. Bile acids and butyrate in the effects of probiotics/synbiotics on nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(11):1475–1476. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001506>.
21. Chen J, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics. *J Cell Biochem*. 2019;120(3):2713–2720. <https://doi.org/10.1002/jcb.27635>.
22. Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Vösa U et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019;51(4):600–605. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0350-x>.
23. Chen J, Zhao KN, Vitetta L. Effects of Intestinal Microbial-Elaborated Butyrate on Oncogenic Signaling Pathways. *Nutrients*. 2019;11(5):1026. <https://doi.org/10.3390/nu11051026>.
24. Громова ОА, Торшин ИЮ, Максимов ВА, Громов АН, Рудаков КВ. Систематический анализ исследований лактитола. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;2(2):131–142. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-131-142>.
25. Gromova OA, Torshin IYu, Maximov VA, Gromov AN, Rudakov KV. Systematic analysis of lactitol studies. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;2(2):131–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-131-142>.
26. Drakoularakou A, Hasselwander O, Edinburgh M, Ouwehand AC. Lactitol, an emerging prebiotic: functional properties with a focus on digestive health. *Food Science & Technology Bulletin Functional Foods*. 2007;3(7):71–80. Available at: <https://www.atopona.cz/wp-content/uploads/2020/06/ATO-050-Lactitol-an-emerging-prebiotic-Functional-properties-with-a-focus-on-digestive-health.pdf>.
27. Piva A, Panciroli A, Meola E, Formigoni A. Lactitol enhances short-chain fatty acid and gas production by swine cecal microflora to a greater extent

- when fermenting low rather than high fiber diets. *J Nutr*. 1996;126(1):280–289. <https://doi.org/10.1093/jn/126.1.280>.
25. Mäkituokko H, Forssten S, Saarinen M, Ouwehand A, Rautonen N. Synbiotic effects of lactitol and *Lactobacillus acidophilus* NCFM™ in a semi-continuous colon fermentation model. *Benef Microbes*. 2010;1(2):131–137. <https://doi.org/10.3920/BM2009.0033>.
 26. Finney M, Smullen J, Foster HA, Brox S, Storey DM. Effects of low doses of lactitol on faecal microflora, pH, short chain fatty acids and gastrointestinal symptomology. *Eur J Nutr*. 2007;46(6):307–314. <https://doi.org/10.1007/s00394-007-0666-7>.
 27. Ballongue J, Schumann C, Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1997;222:41–44. <https://doi.org/10.1080/00365521.1997.11720716>.
 28. Chen C, Li L, Wu Z, Chen H, Fu S. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis. *J Infect*. 2007;54(1):98–102. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.11.013>.
 29. Демидова ТЮ, Лобанова КГ, Ойоткинова ОШ. Кишечная микробиота как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):299–306. <https://doi.org/10.14341/omet12457>.
 30. Demidova TYu, Lobanova KG, Oynotkinova OS. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(3):299–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12457>.
 31. Kim ER, Park JS, Kim JH, Oh JY, Oh JJ, Choi DH et al. A GLP-1/GLP-2 receptor dual agonist to treat NASH: Targeting the gut-liver axis and microbiome. *Hepatology*. 2022;75(6):1523–1538. <https://doi.org/10.1002/hep.32235>.
 32. Msomi NZ, Erukainure OL, Islam MS. Suitability of sugar alcohols as anti-diabetic supplements: A review. *J Food Drug Anal*. 2021;29(1):1. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.3107>.
 33. Shimomura Y, Maeda K, Nagasaki M, Matsuo Y, Murakami T, Bajotto G et al. Attenuated response of the serum triglyceride concentration to ingestion of a chocolate containing polydextrose and lactitol in place of sugar. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005;69(10):1819–1823. <https://doi.org/10.1271/bbb.69.1819>.
 34. Mooradian AD, Smith M, Tokuda M. The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;18:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.01.004>.
 35. Yang L, Cui M, Liu B. Current Progress in Understanding the Structure and Function of Sweet Taste Receptor. *J Mol Neurosci*. 2021;71(2):234–244. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01642-4>.
 36. Young RL, Chia B, Isaacs NJ, Ma J, Khoo J, Wu T et al. Disordered control of intestinal sweet taste receptor expression and glucose absorption in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(10):3532–3541. <https://doi.org/10.2337/db13-0581>.
 37. Ohtsu Y, Nakagawa Y, Nagasawa M, Takeda S, Arakawa H, Kojima I. Diverse signaling systems activated by the sweet taste receptor in human GLP-1-secreting cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;25;394(1–2):70–79. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.07.004>.
 38. Laffitte A, Neiers F, Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(4):379–385. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000058>.
 39. Подгорнова НМ, Петров СМ. Новые представления о восприятии сладкого вкуса. *Сахар*. 2023;(12):23–28. <https://doi.org/10.24412/2413-5518-2023-12-23-28>.
 40. Podgornova NM, Petrov SM. New ideas about the perception of sweet taste. *Sakhar*. 2023;(12):23–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2413-5518-2023-12-23-28>.
 41. Park WY, Yiannakou I, Petersen JM, Hoffmann U, Ma J, Long MT. Sugar-Sweetened Beverage, Diet Soda, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Over 6 Years: The Framingham Heart Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(11):2524–2532.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.11.001>.
 42. Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15596–15601. <https://doi.org/10.1073/pnas.242407999>.
 43. Kakleas K, Christodouli F, Karavanaki K. Nonalcoholic fatty liver disease, insulin resistance, and sweeteners: a literature review. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020;15(2):83–93. <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1740588>.
 44. Mahalapbutr P, Lee VS, Rungtongmongkol T. Binding Hotspot and Activation Mechanism of Maltitol and Lactitol toward the Human Sweet Taste Receptor. *J Agric Food Chem*. 2020;68(30):7974–7983. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c02580>.
 45. Von Molitor E, Riedel K, Krohn M, Hafner M, Rudolf R, Cesetti T. Sweet Taste Is Complex: Signaling Cascades and Circuits Involved in Sweet Sensation. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:667709. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.667709>.
 46. Ntath SS, Hussien KR, Tuominen JA, Koivisto VA. Metabolic response to lactitol and xylitol in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(4):947–950. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.4.947>.
 47. Gee JM, Johnson IT. Dietary lactitol fermentation increases circulating peptide YY and glucagon-like peptide-1 in rats and humans. *Nutrition*. 2005;21(10):1036–1043. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2005.03.002>.
 48. Targher G, Mantovani A, Byrne CD. Mechanisms and possible hepatoprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other incretin receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(2):179–191. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00358-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00358-7).
 49. Lafferty RA, Platt PR, Irwin N. Emerging therapeutic potential for peptide YY for obesity-diabetes. *Peptides*. 2018;100:269–274. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.11.005>.
 50. Chen W, Binbin G, Lidian S, Qiang Z, Jing H. Evolution of peptide YY analogs for the management of type 2 diabetes and obesity. *Bioorg Chem*. 2023;140:106808. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106808>.
 51. Islam MS, Nishiyama A, Sakaguchi E. Sorbitol and lactitol reduce body fat and toxic ammonia levels in rats. *Nutr Res*. 2007;27(7):440–447. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2007.04.019>.
 52. Olli K, Saarinen MT, Forssten SD, Madetoja M, Herzog KH, Tiihonen K. Independent and Combined Effects of Lactitol, Polydextrose, and Bacteroides thetaiotaomicron on Postprandial Metabolism and Body Weight in Rats Fed a High-Fat Diet. *Front Nutr*. 2016;3:15. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00015>.
 53. Van Es AJ, De Groot L, Vogt JE. Energy balances of eight volunteers fed on diets supplemented with either lactitol or saccharose. *Br J Nutr*. 1986;56(3):545–554. <https://doi.org/10.1079/bjn19860135>.
 54. Оковитый СВ, Райхельсон КЛ, Приходько ВА. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(7):5–20. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20>.
 55. Okovityi SV, Raikhelson KL, Prikhodko VA. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):5–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20>.
 56. Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutr Res Rev*. 2003;16(2):163–191. <https://doi.org/10.1079/NRR200371>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; mvmaevskaya@me.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а; sergey.okovity@pharminnotech.com

Information about the authors:

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant, Diagnostic and Treatment Department, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; mvmaevskaya@me.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; 14A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; sergey.okovity@pharminnotech.com