

© Будаева М.В., Мелерзанов А.В., 2025

УДК 616.43

Будаева М.В., Мелерзанов А.В.**Роль сахарозаменителей в диабетическом питании и персонализированном управлении заболеванием: Молекулярные и генетические механизмы**

ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», 141701, Московская обл., Долгопрудный, Россия, Институтский пер., д. 9

В статье рассматривается персонализированный подход к замене сахарозы в питании пациентов с диабетом и предиабетом с учетом молекулярных и генетических механизмов, связанных с индивидуальной вариабельностью результата лечения и прогрессирования заболевания. В обзоре исследованы данные о том, как стратегии персонализированной медицины могут оптимизировать терапевтические результаты и улучшить уход за пациентами. Анализируя сахарозаменители, в частности новые композиции, такие как смесь аминокислот и полиолов, в контексте потенциального применения в профилактике сахарного диабета, в данной статье перечислены механизмы их действия на молекулярном уровне. Также рассмотрен вопрос, как генетические вариации отдельного пациента могут влиять на эффективность и безопасность употребления определенных сахарозаменителей. Описывая потенциал персонализированных подходов, основанных на молекулярных и генетических данных, мы показали возможность эффективного и индивидуализированного управления профилактикой и лечением диабета и других сопутствующих заболеваний, таких как возраст-ассоциированные заболевания, процессы старения, обусловленные гликированием RAGE-рецепторов.

Ключевые слова: сахарный диабет; персонализированная медицина; сахарозаменители**Для цитирования:** Будаева М.В., Мелерзанов А.В. Роль сахарозаменителей в диабетическом питании и персонализированном управлении заболеванием: Молекулярные и генетические механизмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(1): 92-101.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.92-101

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста – Будаева М.В.; редактирование – Мелерзанов А.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех ее частей – все соавторы.**Для корреспонденции:** Будаева Мария Вячеславовна, e-mail: budaeva.mv@phystech.edu**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.12.2024

Принята в печать 30.01.2025

Опубликована 27.03.2025

Budaeva M.V., Melerzanov A.V.**The role of sugar substitutes in the nutrition and personalized management of patients with type 2 diabetes mellitus or prediabetic conditions: Molecular and genetic mechanisms**

Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), 9 Institutsky Pereulok, Dolgoprudny, 141701, Moscow Region, Russian Federation

This article reviews a personalized approach to sucrose replacement in the nutrition of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) or its risk factors considering molecular and genetic mechanisms associated with individual variabilities in the treatment effect and disease progression. The authors showed the role of personalized therapeutic strategies in optimizing the treatment and patient care. The review of sugar substitutes, including the novel ones, such as a mixture of amino acids and polyols, addressed their molecular mechanisms of action to justify their potential use in the prevention of T2DM. Also, the article described how individual genetic variations may influence the efficacy and safety of specific sugar substitutes. Revealing the potential of personalized approaches based on molecular and genetic data can help more effective and individualized prevention and treatment of T2DM and other comorbidities, such as age-related processes mediated by the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE).

Keywords: diabetes mellitus; personalised medicine; sugar substitutes**For citation:** Budaeva M.V., Melerzanov A.V. The role of sugar substitutes in the nutrition and personalized management of patients with type 2 diabetes mellitus or prediabetic conditions: Molecular and genetic mechanisms. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2025; 69(1): 92-101. (In Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.92-101

Author's contribution: concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing the text – Budaeva M.V.; editing the text – Melerzanov A.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

For correspondence: *Maria V. Budaeva*, PhD student at MIPT, Phystech School of Biological and Medical Physics, Biological Sciences, e-mail: budaeva.mv@phystech.edu

Information about the authors:

Budaeva M.V., <https://orcid.org/0009-0003-3565-4354>

Melerzanov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-4749-5851>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 19.12.2024

Accepted 30.01.2025

Published 27.03.2025

Список сокращений:

1. 4P-медицина (от англ. Personalized, Preventive, Predictive, Participatory; «персонализация, предсказательность, превентивность, партисипативность») современное направление организации медицинской помощи, данная концепция включает такие принципы, как – индивидуальный подход к каждому пациенту (персонализация); прогнозирование развития заболеваний (предикция); предотвращение появления заболеваний (превентивность или профилактика); мотивированное участие самого пациента в медицинских мероприятиях (партисипативность). В настоящее время ведутся дискуссии о концепции 5P-медицины с добавлением термина Precision (прецизионная) и 7P-медицины (Psychocognitive (психокогнитивная) и Public (публичная)) [1, 2].
2. СД2 (сахарный диабет 2 типа, англ. Type 2 diabetes mellitus (T2DM)) – хроническое нарушение метаболизма, характеризующееся избытком глюкозы в крови и нечувствительностью клеток к гормону инсулину.
3. КППГ (Конечные продукты гликирования, AGEs (Advanced glycation end products) – липиды или белки, подвергшиеся гликированию углеводами.
4. RAGE-рецепторы – рецепторы для конечных продуктов гликирования.

Введение

В современном мире все большее внимание уделяется превентивным мерам сбережения здоровья населения, становится более востребованной 4P-медицина [3]. В данной области медицины большое значение уделяется функциональному питанию. Существует проблема нерационального питания, в том числе недостаточного потребления белка и незаменимых аминокислот. Норму белка сложно поддерживать обычному человеку, даже если потреблять продукты с высоким

его содержанием [4, 5]. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, в России наблюдается рост распространенности сахарного диабета, а также предиабета, который затрагивает каждого пятого. Более 40 процентов людей имеют лишний вес, что увеличивает риск развития диабета и осложнений [6]. Растущая распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) во всем мире представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения с далеко идущими последствиями [6]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), СД2 достиг масштабов эпидемии и поражает миллионы людей во всем мире [7]. Этот рост объясняется различными факторами, включая малоподвижный образ жизни, нездоровые пищевые привычки и старение населения. СД2 не только ложится тяжелым экономическим бременем на системы здравоохранения, но и приводит к огромному количеству осложнений, таких как сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, слепота и ампутация нижних конечностей [8]. Кроме того, последствия СД2 выходят за рамки индивидуального здоровья, поскольку он способствует снижению производительности труда, увеличению инвалидности и ухудшению качества жизни больных и членов их семей [9].

Использование сахарозаменителей в качестве альтернативных подсластителей при лечении СД2 открывает перспективные возможности для смягчения негативных последствий избыточного потребления сахарозы для больных СД2. В отличие от натуральных сахаров, некоторые сахарозаменители обеспечивают сладкий вкус, не оказывая существенного влияния на уровень глюкозы в крови, что делает их пригодными для включения в диабетический рацион [10]. К распространенным заменителям сахара относятся непитательные подсластители, такие как аспартам, сахарин и стевия, а также сахарные спирты, такие как эритрит и ксилит. Эти заменители обладают широким диапазоном интенсивности сладости и часто используются

в качестве ингредиентов в различных продуктах питания и напитках, предназначенных для людей с СД2 [11]. Включая заменители сахара в свой рацион, страдающие СД2 могут употреблять сладкие продукты, контролируя уровень глюкозы в крови, снижая риск осложнений и улучшая общее качество жизни. Однако для обеспечения безопасного и эффективного использования каждого сахарозаменителя в лечении СД2 необходимо тщательно изучить его свойства, потенциальные побочные эффекты и нормативный статус.

Решение проблемы растущей распространенности СД2 требует многогранных подходов, включающих профилактику, раннее выявление, доступ к качественному медицинскому обслуживанию и эффективные стратегии управления с учетом индивидуальных потребностей.

Объяснение концепции персонализированной медицины и ее значения для лечения пациентов с СД2

Персонализированная медицина в лечении СД2 подразумевает индивидуализацию терапевтических стратегий на основе таких факторов, как генетические особенности, образ жизни и метаболические профили [12]. Используя достижения в области геномных технологий, таких как омиксные технологии, определения биомаркеров и анализа данных, медицинские работники могут разрабатывать целевые мероприятия, которые оптимизируют контроль уровня глюкозы, смягчают осложнения и улучшают общие результаты для пациентов с диабетом. Такой подход выходит за рамки традиционной универсальной модели, признавая гетерогенность фенотипов диабета и важность индивидуального подхода к лечению для достижения оптимальных результатов. Проведенные исследования по оценке связи между геномом и фенотипическими проявлениями заболеваний (GWAS (англ. genome-wide association studies) Полногеномный поиск ассоциаций) расширило понимание о генетической природе сахарного диабета 2 типа [13]. Секвенирование нового поколения (NGS - Next-generation sequencing) позволило провести транскриптомные, эпигеномные и микробиомные исследования по данному заболеванию [14]. Для комплексной оценки метаболического статуса человека Низкомолекулярные метаболиты в биологических образцах успешно анализируются методами масс-спектропии и ЯМР (ядерного магнитного резонанса) [15]. На качественное улучшение сбора данных о различных показателях пациентов (образ жизни, биохимические показатели) оказывает влияние стремительный темп развития цифровых технологий и носимых устройств (digital pharmaceuticals). Данные технологии также вносят вклад

в изменение образа жизни и выполнению врачебных рекомендаций [16].

4P-медицина открывает большие перспективы для оказания медицинской помощи с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Например, в исследовании [17] подчеркивается роль геномных технологий в выявлении генетических вариантов, связанных с ответом на конкретные препараты для лечения пациентов с СД2, что позволяет врачам назначать наиболее эффективную схему лечения для каждого пациента. Кроме того, выявление биомаркеров, как показано в исследованиях [18], позволяет медицинским работникам определять лиц с высоким риском развития диабетических осложнений и соответствующим образом адаптировать профилактические меры. Кроме того, достижения в области анализа данных [19] позволяют интегрировать различные данные о пациенте, такие как мониторинг уровня глюкозы, режим питания и уровень физической активности, для разработки персонализированных планов лечения, которые оптимизируют гликемический контроль.

Необходимость учета индивидуальных различий в реакции на лечение и прогрессирование СД2

Сахарный диабет – сложное метаболическое заболевание, характеризующееся нарушением секреции инсулина, инсулинорезистентностью и дисрегуляцией метаболизма глюкозы. Молекулярные механизмы, лежащие в основе диабета, включают сложное взаимодействие между различными клеточными процессами, генетическими факторами и влиянием окружающей среды.

Дисфункция секреции инсулина: при диабете 1 типа аутоиммунное разрушение β -клеток поджелудочной железы приводит к недостаточной выработке инсулина. При диабете 2 типа, напротив, происходит дисфункция β -клеток и нарушение секреции инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови. На молекулярном уровне эта дисфункция может быть результатом изменений внутриклеточных сигнальных путей, таких как сигнальный каскад инсулинового рецептора, факторы транскрипции панкреатических β -клеток (например, PDX1, FOXO1) и дисфункции митохондрий [20].

Инсулинорезистентность – отличительная черта диабета 2 типа, характеризующаяся снижением чувствительности определенных тканей (например, печени, мышц, жировой ткани) к действию инсулина. Молекулярные механизмы, способствующие развитию инсулинорезистентности, включают aberrантную сигнализацию через субстратные белки рецепторов инсулина (IRS – insulin receptor substrate), активацию воспалительных путей (например, транскрипционный фактор

NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – ядерный фактор «каппа-би»), накопление внутриклеточных липидов (липотоксичность) и дисрегуляцию секреции адипокинов из жировой ткани [21].

Дисрегуляция метаболизма глюкозы: при диабете дисрегуляция метаболизма глюкозы нарушает баланс между поглощением, утилизацией и хранением глюкозы. Нарушенное поглощение глюкозы в инсулинорезистентных тканях и повышенное печеночное производство глюкозы способствуют развитию гипергликемии. На молекулярном уровне дисрегуляция ключевых ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы, таких как глюкокиназа, глюкозо-6-фосфатаза и гликогенсинтаза, может происходить из-за изменения экспрессии генов, посттрансляционных модификаций или доступности субстратов [22].

Воспалительный и окислительный стресс: хроническое воспаление низкой степени тяжести и окислительный стресс играют важнейшую роль в патогенезе диабета и его осложнений. Воспалительные медиаторы (например, фактор некроза опухоли (TNF- α), Интерлейкин 6 (IL-6)) и окислительные стрессоры нарушают сигнальные пути инсулина, ухудшают функцию β -клеток и способствуют развитию инсулинорезистентности. Молекулярные механизмы включают активацию стресс-реактивных киназ (например, N-концевые киназы c-Jun (JNK), ингибитор субъединицы бета-субъединицы киназы каппа-B ядерного фактора (IKK β)), факторов транскрипции (например, NF- κ B) и выработку активных форм кислорода (ROS) [23].

Генетические и экологические факторы: Генетическая предрасположенность в сочетании с факторами окружающей среды, такими как ожирение, малоподвижный образ жизни и диетические привычки, влияет на риск развития диабета и прогрессирование заболевания. При помощи GWAS было выявлено множество генетических вариантов, связанных с предрасположенностью к диабету, функцией β -клеток, инсулинорезистентностью и метаболизмом глюкозы [24]. Эти генетические факторы взаимодействуют с факторами окружающей среды, модулируя фенотипы диабета и методы лечения.

Особенности составления персонализированной диеты при СД2 с учетом генетических и других особенностей человека

Аминокислоты. В подходах персонализированной медицины для лечения и профилактики СД2 аминокислоты играют важную роль в воздействии на метаболические пути, секрецию инсулина и гомеостаз

глюкозы [25]. Конкретные аминокислоты, такие как аминокислоты с разветвленной цепью (ВСАА, (англ. branched-chain amino acids, аминокислоты с разветвленными боковыми цепями) и ароматические аминокислоты (ААА – aromatic amino acids) вовлечены в патогенез инсулинорезистентности и диабета. Повышенные уровни ВСАА и ААА наблюдаются у людей с инсулинорезистентностью, диабетом 2 типа и ожирением и связаны с нарушением инсулиновой сигнализации, дисфункцией β -клеток и дисрегуляцией метаболизма глюкозы. В контексте 4Р-медицины стратегии составления рекомендаций по питанию, касающиеся метаболизма аминокислот, могут быть адаптированы к индивидуальным метаболическим профилям и потребностям. Например, диетические модификации, направленные на снижение потребления ВСАА и ААА с помощью ограничения белка или селективных аминокислотных добавок, могут помочь улучшить чувствительность к инсулину и гликемический контроль у людей с диабетом [26].

Кроме того, время приема и состав потребляемого белка могут быть индивидуализированы для оптимизации гликемического ответа и секреции инсулина индивидуума. Также показано, что некоторые аминокислоты, такие как аргинин и глицин, стимулируют секрецию инсулина и улучшают толерантность к глюкозе у людей с диабетом [27]. Поэтому индивидуальные диетические рекомендации могут включать повышенное потребление продуктов, богатых этими специфическими аминокислотами, таких как бобовые, орехи, семечки и нежирное мясо, для поддержания функции β -клеток поджелудочной железы и повышения секреции инсулина. Эти персонализированные подходы учитывают индивидуальные различия в метаболизме аминокислот, диетических предпочтениях и метаболических реакциях для разработки индивидуальных диетических рекомендаций, которые максимизируют терапевтический эффект и способствуют долгосрочному улучшению здоровья при лечении диабета.

Пребиотики. В персонализированной медицине для лечения диабета роль пребиотиков в рационе питания привлекает внимание благодаря их потенциалу модулировать состав микробиоты кишечника и улучшать метаболическое здоровье [28]. Пребиотики – это неперевариваемые пищевые волокна, которые избирательно стимулируют рост и активность полезных бактерий в кишечнике, таких как бифидобактерии и лактобациллы. Эти полезные бактерии производят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) в качестве побочных продуктов метаболизма, которые, как было показано, оказывают противовоспалительное и мета-

болическое действие, включая улучшение чувствительности к инсулину и гомеостаза глюкозы.

Подходы персонализированной медицины учитывают индивидуальные различия в составе микробиоты кишечника и реакции на диетические вмешательства, что позволяет разрабатывать индивидуальные рекомендации по оптимизации приема пребиотиков для людей с диабетом [29]. Конкретные пребиотики, такие как инулин, фруктоолигосахариды (ФОС), галактоолигосахариды (ГОС) и резистентный крахмал, были изучены на предмет их потенциальной пользы в лечении диабета [30]. Например, индивидуальные диетические рекомендации могут включать увеличение потребления продуктов, богатых пребиотиками, таких как лук, чеснок, лук-порей, корень цикория, топинамбур и бобовые, для поддержания здорового состава микробиоты кишечника и улучшения метаболического здоровья [31].

Кроме того, пребиотические добавки могут быть назначены на основе индивидуальных профилей микробиоты кишечника и метаболических параметров для оптимизации терапевтических результатов. Более того, подходы персонализированной медицины могут учитывать индивидуальные факторы, такие как устойчивость желудочно-кишечного тракта, диетические предпочтения и чувствительность к лечению, чтобы разработать персонализированные пребиотические вмешательства, которые будут осуществимы и эффективны для каждого пациента [32]. Включая пребиотики в индивидуальные диетические рекомендации, медицинские работники могут использовать потенциал модуляции микробиоты кишечника для улучшения гликемического контроля, чувствительности к инсулину и общего метаболического здоровья у людей с диабетом [32].

Персонализированное лечение диабета может включать инновационные стратегии, адаптированные к пациентам с редкими и интересными генетическими мутациями. Более того, люди с мутациями в генах, участвующих в метаболизме глюкозы, таких как GCK (germinal center kinase) или HNF1A (hepatocyte nuclear factor 1-alpha) могут получить пользу от персонализированных диетических вмешательств, разработанных с учетом их специфического метаболического профиля [33]. Например, пациентам с мутациями GCK может потребоваться высокоуглеводная диета для стимуляции секреции инсулина, а пациентам с мутациями HNF1A – диета с низким гликемическим индексом для улучшения гликемического контроля [34]. Эти персонализированные стратегии лечения подчеркивают важность учета редких генетических мутаций при лечении диабета и подбора мероприятий, направленных на устранение молекулярных механизмов, лежащих в основе фенотипа заболевания.

Заменители сахара в диетическом рационе пациентов СД2

Сахарозаменители играют важную роль в составе диеты при СД2, так как обеспечивают сладкую альтернативу натуральным сахарам [35]. Некоторые сахарозаменители оказывают минимальное воздействие на уровень глюкозы в крови. Сахарозаменители бывают искусственными и натуральными. К искусственно синтезированным относятся аспартам, сахарин, сукралоза, и другие. Среди наиболее распространенных натуральных сахарозаменителей можно выделить стевию, полиолы (эритрит, ксилит), фруктозу. Отдельно стоит выделить полиолы, сахарные спирты, обеспечивают сладость с меньшим количеством калорий и более низким гликемическим индексом по сравнению с сахарозой [35].

Эритрит, в частности, хорошо переносится и оказывает минимальное влияние на уровень сахара в крови, что делает его популярным выбором для людей с диабетом. Недавнее исследование, опубликованное в журнале Nature [36], обнаружило ассоциацию между повышенными уровнями эритрита в крови и увеличенным риском сердечно-сосудистых событий. Однако важно отметить, что это наблюдательное исследование не устанавливает причинно-следственную связь и требует дальнейших исследований для полного понимания механизма этой связи. В свете этих данных, хотя эритрит продолжает рассматриваться как безопасный сахарозаменитель, важно учитывать возможные индивидуальные риски и консультироваться с медицинскими специалистами при его употреблении. Ксилит, хотя и содержит немного больше калорий, также обладает стоматологическими преимуществами и широко используется в жевательных резинках без сахара и средствах по уходу за полостью рта [37]. В целом эти сахарозаменители предлагают людям с диабетом приемлемые варианты удовлетворения тяги к сладкому и при этом эффективно регулируют уровень сахара в крови.

В последнее время стали появляться сообщения о возможном применении композиции полиолов с цвиттерионными пластификаторами как потенциальных сахарозаменителей [38, 39]. Аминокислоты начинают рассматриваться перспективной альтернативой традиционным пластификаторам в полимерной науке благодаря своей экологичности и способности улучшать механические свойства полимеров [38]. В сочетании со способностью некоторых аминокислот обладать сладким вкусом и не вызывать значительного изменения уровня глюкозы в крови становится возможным разработка потенциальных сахарозаменителей на их основе.

Молекулярные механизмы действия сахарозаменителей

Анализ молекулярных взаимодействий между сахарозаменителями и клеточными мишенями, участвующими в метаболизме глюкозы и сигнальных путях инсулина. Молекулярные механизмы, лежащие в основе действия заменителей сахара, включают сложные взаимодействия между этими соединениями и клеточными мишенями в метаболизме глюкозы и сигнальных путях инсулина. Например, искусственные подсластители, такие как аспартам и сахарин, могут взаимодействовать с рецепторами сладкого вкуса на языке, запуская сигнальные каскады, которые в конечном итоге приводят к восприятию сладости без сопутствующего повышения уровня глюкозы в крови [40]. Кроме того, некоторые заменители сахара, такие как эритрит и ксилит, подвергаются минимальному метаболизму в организме и плохо усваиваются, что приводит к ограниченному воздействию на уровень глюкозы в крови [41]. Эритрит, сахарный спирт, всасывается в тонком кишечнике, но затем быстро выводится с мочой в неизменном виде, что приводит к минимальной калорийности и гликемическому эффекту. Аналогичным образом, ксилит не полностью всасывается в тонком кишечнике и подвергается ферментации кишечной микробиотой в толстом кишечнике. Такое ограниченное всасывание и метаболизм эритрита и ксилита объясняются их устойчивостью к ферментативному расщеплению пищеварительными ферментами, такими как α -амилаза и дисахаридазы [42].

Несмотря на это, как эритрит, так и ксилит могут взаимодействовать со специфическими рецепторами в желудочно-кишечном тракте, такими как рецепторы сладкого вкуса T1R2/T1R3, что приводит к активации нижележащих сигнальных путей. Эти пути часто включают циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и инозитолтрисфосфат (IP3 – Inositol trisphosphate). Кроме того, активация рецепторов сладкого вкуса может стимулировать выделение кишечных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1 – Glucagon-like peptide-1) и пептид YY (PYY – peptide tyrosine tyrosine), которые могут влиять на чувство насыщения, метаболизм глюкозы и перистальтику желудочно-кишечного тракта [43]. В целом, ограниченный метаболизм и всасывание эритрита и ксилита в сочетании с их взаимодействием со специфическими рецепторами и сигнальными путями способствуют их использованию в качестве низкокалорийных заменителей сахара с минимальным воздействием на уровень глюкозы в крови.

Напротив, было показано, что некоторые аминокислоты, такие как глицин и аланин, модулируют секре-

цию инсулина и усвоение глюкозы посредством прямого взаимодействия с β -клетками поджелудочной железы и тканями, чувствительными к инсулину [44]. Например, было показано, что глицин активирует рецептор глицина (GlyR – glycine receptor) на β -клетках поджелудочной железы, что приводит к деполяризации мембран и притоку кальция, что в конечном итоге стимулирует секрецию инсулина. Кроме того, глицин может также действовать как соагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMD – N-methyl-d-aspartic acid), дополнительно усиливая секрецию инсулина [45]. С другой стороны, аланин участвует в активации рецепторов сладкого вкуса T1R2/T1R3 (Taste receptor type 1 member 2/ Taste receptor type 1 member 3) на языке, вызывая выделение кишечных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и пептид YY (PYY), которые, в свою очередь, стимулируют секрецию инсулина и способствуют усвоению глюкозы инсулином-чувствительные ткани, такие как скелетные мышцы и жировая ткань. Кроме того, было показано, что как глицин, так и аланин активируют сигнальные пути, такие как фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)/протеинкиназа B (Akt), что приводит к увеличению перемещения переносчика глюкозы 4-го типа (GLUT4) к клеточной мембране и усиленному усвоению глюкозы [46]. Понимание этих молекулярных взаимодействий дает ценную информацию о физиологических эффектах заменителей сахара и их потенциальном влиянии на метаболическое здоровье и лечение диабета. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения точных механизмов, лежащих в основе действия различных заменителей сахара, и их влияния на клеточные процессы, участвующие в метаболизме глюкозы и сигнальных путях инсулина.

Искусственные подсластители, такие как аспартам и сахарин, взаимодействуют с рецепторами сладкого вкуса на языке, запуская сигнальные каскады, которые в конечном итоге приводят к восприятию сладости. Эти рецепторы сладкого вкуса в основном включают гетеродимерные рецепторы, связанные с G-белком (GPCR – G-protein-coupled receptors), известные как рецепторы вкуса типа 1, члены 2 и 3 (T1R2/T1R3) [47]. При связывании подсластителей с этими рецепторами происходят конформационные изменения, активирующие связанный с ними G-белок густдудин [48]. Впоследствии активированный густдудин запускает нижележащие сигнальные пути, включая путь фосфолипазы C β 2 (PLC β 2 1-Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase beta-2), что приводит к гидролизу фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2 – Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate) в инозитол-трисфосфат (IP3) и диацилглицерин (DAG -

diacylglycerol). IP3 индуцирует высвобождение ионов кальция (Ca^{2+}) из внутриклеточных запасов, что приводит к деполяризации клеток вкусовых рецепторов и генерации потенциалов действия. DAG активирует протеинкиназу C (PKC), которая дополнительно модулирует активность ионных каналов и высвобождение нейромедиаторов, в конечном счете передавая сигнал о сладком вкусе в мозг.

Использование результатов молекулярных исследований для выяснения механизмов, лежащих в основе терапевтического действия сахарозаменителей при диабете

Молекулярные исследования выявили влияние заменителей сахара на паттерны экспрессии генов, клеточные сигнальные каскады и метаболические процессы, имеющие отношение к патогенезу диабета [49]. Объединив эти данные, исследователи могут определить ключевые молекулярные мишени и пути, посредством которых заменители сахара оказывают свое терапевтическое действие при диабете. Это всестороннее понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе терапевтического действия заменителей сахара, дает ценную информацию для разработки новых терапевтических стратегий и персонализированных вмешательств для лечения диабета.

Обзор генетических вариаций, связанных с восприятием вкуса, метаболизмом и реакцией на сахарозаменители. Генетические факторы играют решающую роль в том, как человек реагирует на заменители сахара, включая восприятие вкуса, обмен веществ и общую физиологическую реакцию [50].

Выявлены генетические вариации в генах вкусовых рецепторов, таких как TAS1R2 и TAS1R3, которые кодируют компоненты рецепторов сладкого вкуса, влияющие на индивидуальную чувствительность к сладкому и предпочтение определенных заменителей сахара. Кроме того, генетические полиморфизмы в генах, участвующих в углеводном обмене, таких как SLC2A2, кодирующий переносчик глюкозы GLUT2, могут влиять на эффективность использования заменителей сахара и последующие метаболические реакции [51]. Кроме того, вариации в генах, связанных с чувствительностью к инсулину и его секрецией, таких как INS и IRS1, могут способствовать межличностным различиям в контроле гликемии в ответ на заменители сахара. Изучая эти генетические факторы, исследователи могут получить представление о различных реакциях людей на заменители сахара и соответствующим образом адаптировать диетические мероприятия и индивидуальные подходы к лечению диабета [52].

Изучение генетических полиморфизмов в генах вкусовых рецепторов, метаболических ферментов и сигнальных молекул инсулина, которые могут влиять на индивидуальную реакцию на сахарозаменители. Изучение генетических полиморфизмов в генах вкусовых рецепторов, метаболических ферментах и сигнальных молекулах инсулина позволяет получить ценную информацию об индивидуальной реакции на заменители сахара [53].

Генетические вариации в генах вкусовых рецепторов, таких как TAS1R2 и TAS1R3, могут влиять на индивидуальную чувствительность к сладкому и предпочтение определенных заменителей сахара, влияя на выбор рациона питания и общий гликемический контроль.

Кроме того, полиморфизмы метаболических ферментов, участвующих в метаболизме углеводов, включая такие гены, как SLC2A2 и HK1, кодирующие транспортеры глюкозы и гексокиназу [54] соответственно, могут влиять на эффективность использования заменителей сахара и последующие метаболические реакции. Также, вариации в генах, связанных с сигнальными путями инсулина, таких как INS и IRS1 [51] могут модулировать чувствительность и секрецию инсулина, потенциально влияя на гликемическую реакцию на заменители сахара.

Обсуждение потенциальных последствий влияния генетических факторов для персонализированных подходов к использованию сахарозаменителей в лечении диабета. Обсуждение потенциального влияния генетических факторов на персонализированные подходы к использованию заменителей сахара при лечении диабета подчеркивает важность индивидуального диетического питания [55]. Учитывая генетические полиморфизмы в генах рецепторов вкуса, метаболических ферментах и сигнальных молекулах инсулина, медицинские работники могут адаптировать рекомендации по заменителям сахара к генетическому профилю каждого человека. Например, людям с генетическими вариантами, связанными с повышенной потребностью к сладкому вкусу, могут быть полезны заменители сахара с более выраженным профилем сладости, в то время как людям с вариациями метаболических ферментов может потребоваться корректировка дозы или частоты употребления заменителей сахара для оптимизации метаболических реакций [51].

Кроме того, генетические факторы, влияющие на чувствительность и секрецию инсулина, могут повлиять на выбор заменителей сахара с минимальным воздействием на уровень глюкозы в крови у лиц с нарушенной функцией инсулина [56, 57]. Включение генетической информации в персонализированные подходы к использованию заменителей сахара позво-

ляет разработать более точные и эффективные стратегии лечения диабета, способствуя улучшению гликемического контроля и общего состояния здоровья людей с сахарным диабетом.

В настоящее время также уделяется внимание влиянию сахарозаменителей на сигнальные пути, связанные с RAGE-рецепторами, такими как AGE-RAGE путь [57]. Прогрессивное повышение уровней AGE происходит как часть нормального старения, увеличивает способность AGE необратимо сшивать белки и их способность запускать множество клеточных путей, ассоциированных со старением. Так l-арабиноза повышала активность пути AGE-RAGE в клетках Caco-2 (клеточная линия клеток колоректальной аденокарциномы человека) и HepG2 (клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека), что следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в литературе нет данных о том, что l-арабиноза может негативно влиять на выработку AGE [58]. В работе [59] обсуждалось влияние сахарозаменителей на снижение конечных продуктов гликирования AGE, активных форм кислорода ROS и воспалительных факторов, таких как TNF- α , IL-6, внутриклеточного NF- κ B.

Также в методах цифровой медицины набирает популярность направление подбора персонализированного лечения СД2, включая индивидуальный подбор диеты [60]. Появляются компании, предлагающие услуги персонализированного подбора сахарозаменителей в составе программы цифровой терапии (Digital Therapeutics (DTx)). Так, в исследовании одной из таких компаний участники программы цифровой терапии продемонстрировали значительное улучшение гликемического контроля и снижение веса и ИМТ [61].

Заключение

В обзоре подчеркивается важная роль заменителей сахара в лечении диабета и важность индивидуального подхода к их использованию. Изучая различные заменители сахара, включая искусственные подсластители, сахарные спирты и натуральные соединения, а также их молекулярные механизмы и метаболические эффекты, мы получили ценную информацию об их потенциальных преимуществах и ограничениях в плане контроля гликемии и общего лечения диабета. Более того, учет генетических факторов, вкусовых предпочтений и индивидуальных особенностей в стратегиях персонализированной медицины стал ключевым фактором для оптимизации использования заменителей сахара при лечении диабета. Адаптируя диетические рекомендации и планы лечения к уникальному генетическому профилю каждого пациента, метаболическому фенотипу

и предпочтениям образа жизни, медицинские работники могут повысить эффективность лечения, увеличить заинтересованность пациентов в лечении и, в конечном счете, улучшить состояние здоровья людей с сахарным диабетом. Непрерывные исследования, технологические достижения и междисциплинарное сотрудничество будут иметь важное значение для дальнейшего совершенствования персонализированных подходов к использованию заменителей сахара и перехода лечения сахарного диабета в новую эру точной медицины.

Литература

(п.п. 1-5; 7-11; 13-19; 22-61 см. References)

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023; 26(2): 104-23. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Салухов В.В., Ромашевский Б.В. Роль персонализированной медицины в профилактике сахарного диабета 2 типа. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2019; 3(2): 654-65. ISSN 2521-6562
- Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Шестакова М.В. Сигнальные пути гибели β -клеток при сахарном диабете 2 типа: роль врожденного иммунитета. *Сахарный диабет*. 2020; 23(2): 174-84. <https://doi.org/10.14341/DM10242>
- Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет*. 2014; 17(2): 29-40. <https://doi.org/10.14341/DM2014229-40>

References

- Blobel B., Oemig F., Ruotsalainen P., Lopez D.M. Transformation of health and social care systems-an interdisciplinary approach toward a foundational architecture. *Frontiers in medicine*. 2022; 9: 802487. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.802487>
- Sriram R.D., Reddy S.S.K. Artificial intelligence and digital tools: future of diabetes care. *Clinics in geriatric medicine*. 2020; 36(3): 513-25. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.04.009>
- Slim K., Sely M., Veziat J. Conceptual innovation: 4P medicine and 4P surgery, *Journal of Visceral Surgery*. 2021; 158(3S): S12-S17. <https://doi.org/10.1016/j.jvisc.2021.01.003>
- Kitada M., Ogura Y., Monno I., Koya D. The impact of dietary protein intake on longevity and metabolic health. *EBioMedicine*. 2019; 43: 632-40. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.04.005>
- Ly Y., Kraus V.B., Gao X., Yin Z., Zhou J., Mao C., et al. Higher dietary diversity scores and protein-rich food consumption were associated with lower risk of all-cause mortality in the oldest old. *Clinical nutrition*. 2020; 39(7): 2246-54. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.012>
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of diabetes mellitus for the period 2010-2022. *Sakharnyi diabet*. 2023; 26(2): 104-23. <https://doi.org/10.14341/DM13035> (in Russian)
- Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-

- level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2022; 183: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
8. Lu Y., Wang W., Liu J., Xie M., Liu Q., Li S. Vascular complications of diabetes: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(40): e35285. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000035285>
 9. Tomic D., Shaw J.E., Magliano D.J. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*. 2022; 18(9): 525–39. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00690-7>
 10. Teyssie F., Bordier V., Beglinger C., Wölnerhanssen B.K., Meyer-Gerspach A.C. Metabolic effects of selected conventional and alternative sweeteners: a narrative review. *Nutrients*. 2024; 16(5): 622. <https://doi.org/10.3390/nu16050622>
 11. Miller P.E., Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014; 100(3): 765–77. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.082826>
 12. Salukhov V.V., Romashevskiy B.V. Personalized medicine and its role in type 2 diabetes prevention. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*. 2019; 3(2): 654–65. ISSN 2521–6562
 13. Zhang S., Shu H., Zhou J., Rubin-Sigler J., Yang X., Liu Y., et al. Deconvolution of polygenic risk score in single cells unravels cellular and molecular heterogeneity of complex human diseases. *bioRxiv: the preprint server for biology*. 2024; 05(14): 594252. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93343>
 14. Tonyan Z.N., Nasykhova Y.A., Danilova M.M., Barbitoff Y.A., Changalidi A.I., Mikhaилоva, A.A., et al. Overview of transcriptomic research on type 2 diabetes: challenges and perspectives. *Genes*. 2022; 13(7):1176. <https://doi.org/10.3390/genes13071176>
 15. Wilkinson D.J., Crossland H., Atherton P.J. Metabolomic and proteomic applications to exercise biomedicine. *Translational exercise biomedicine*. 2024; 1(1): 9–22. <https://doi.org/10.1515/teb-2024-2006>
 16. Ramírez Gallego I., Marina Arroyo M., López-González, Á.A., Vicente-Herrero M.T., Vallejos D., Sastre-Alzamora T., et al. The effect of a program to improve adherence to the mediterranean diet on cardiometabolic parameters in 7034 Spanish workers. *Nutrients*. 2024; 16(7): 1082. <https://doi.org/10.3390/nu16071082>
 17. Pranata S., Wu S.V., Alizargar J., Liu J.H., Liang S.Y., Lu Y.Y. Precision health care elements, definitions, and strategies for patients with diabetes: a literature review. *International journal of environmental research and public health*. 2021; 18(12): 6535. <https://doi.org/10.3390/ijerph18126535>
 18. Thorand B., et al. A panel of 6 biomarkers significantly improves the prediction of type 2 diabetes in the MONICA/KORA study population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021; 106(4): 1647–59. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa953>
 19. Chou P.-L., Chiang I.-H., Lin C.-W., Wang H.-H., Wang H.-K., Huang C.-H., et al. Newly diagnosed type 2 diabetes care between family physicians, endocrinologists, and other internists in Taiwan: a retrospective population-based cohort study. *Journal of Personalized Medicine*. 2022; 12(3): 461. <https://doi.org/10.3390/jpm12030461>
 20. Kalmykova Z.A., Kononenko I.V., Smirnova O.M., Shestakova M.V. Signaling pathways of β -cell death in type 2 diabetes mellitus: the role of innate immunity. *Sakharnyy diabet*. 2020; 23(2): 174–84. <https://doi.org/10.14341/DM10242> (in Russian)
 21. Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular mechanisms of insulin resistance development. *Sakharnyy diabet*. 2014; 17(2): 29–40. <https://doi.org/10.14341/DM2014229-40> (in Russian)
 22. Yang Y.H., Wen R., Yang N., Zhang T.N., Liu C.F. Roles of protein post-translational modifications in glucose and lipid metabolism: mechanisms and perspectives. *Molecular medicine*. 2023; 29(1): 93. <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00684-9>
 23. de Deus I.J., Martins-Silva A.F., Fagundes M.M.A., Paula-Gomes S., Silva F.G.D.E., da Cruz, L.L., et al. Role of NLRP3 inflammasome and oxidative stress in hepatic insulin resistance and the ameliorative effect of phytochemical intervention. *Frontiers in pharmacology*. 2023; 14: 1188829. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1188829>
 24. Christiansen C.E., Arathimos R., Pain O., Molokhia M., Bell J.T., Lewis C.M. Stratified genome-wide association analysis of type 2 diabetes reveals subgroups with genetic and environmental heterogeneity. *Human molecular genetics*. 2023; 32(16): 2638–45. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddad093>
 25. Guo Y., Huang Z., Sang D., Gao Q., Li, Q. The role of nutrition in the prevention and intervention of type 2 diabetes. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2020; 8: 575442. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.575442>
 26. Trautman M.E., Richardson N.E., Lamming D.W. Protein restriction and branched-chain amino acid restriction promote geroprotective shifts in metabolism. *Aging cell*. 2022; 21(6): e13626. <https://doi.org/10.1111/acel.13626>
 27. Ding Y., Wang S., Lu J. Unlocking the potential: amino acids' role in predicting and exploring therapeutic avenues for type 2 diabetes mellitus. *Metabolites*. 2023; 13(9): 1017. <https://doi.org/10.3390/metabo13091017>
 28. Hernández-Calderón P., Wiedemann L., Benítez-Páez A. The microbiota composition drives personalized nutrition: Gut microbes as predictive biomarkers for the success of weight loss diets. *Frontiers in nutrition*. 2022; 9: 1006747. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1006747>
 29. Aydin Ö., Nieuwdorp M., Gerdes, V. The gut microbiome as a target for the treatment of type 2 diabetes. *Current diabetes reports*. 2018; 18(8): 55. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1020-6>
 30. Megur A., Daliri E.B., Baltrikienė D., Burokas A. Prebiotics as a tool for the prevention and treatment of obesity and diabetes: classification and ability to modulate the gut microbiota. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(11): 6097. <https://doi.org/10.3390/ijms23116097>
 31. Hughes R.L., Alvarado D.A., Swanson K.S., Holscher H.D. The prebiotic potential of inulin-type fructans: a systematic review. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 2022; 13(2): 492–529. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab119>
 32. Gibbons S.M., Gurry T., Lampe J.W., Chakrabarti A., Dam V., et al. Perspective: leveraging the gut microbiota to predict personalized responses to dietary, prebiotic, and probiotic interventions. *advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 2022; 13(5): 1450–161. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac075>
 33. Li L.M., Jiang B.G., Sun L.L. HNF1A: from monogenic diabetes to type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus. *frontiers in endocrinology*. 2022; 13: 829565. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.829565>
 34. Sousa M., Rego T., Armas J.B. Insights into the genetics and signaling pathways in maturity-onset diabetes of the young. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(21): 12910. <https://doi.org/10.3390/ijms232112910>
 35. Rice T., Zannini E., Arendt E., Coffey A. A review of polyols - biotechnological production, food applications, regulation, labeling and health effects. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2020; 60(12): 2034–51. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1625859>
 36. Witkowski M., Nemet I., Alamri H., Wilcox J., Gupta N., Nimer N., et al. The artificial sweetener erythritol and cardiovascular event risk. *Nature medicine*. 2023; 29(3): 710–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02223-9>

37. ALHumaid J., Bamashmou M. Meta-analysis on the effectiveness of xylitol in caries prevention. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2022; 12(2), 133–8. https://doi.org/10.4103/jispcd.jispcd_164_21
38. van der Sman R.G.M., van den Hoek I.A.F., Renzetti. Sugar replacement with zwitterionic plasticizers like amino acids. *Food Hydrocolloids*. 2020; 109: 106113. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106113>
39. Renzetti S., van den Hoek I.A.F., van der Sman R.G.M. Amino acids, polyols and soluble fibres as sugar replacers in bakery applications: Egg white proteins denaturation controlled by hydrogen bond density of solutions. *Food Hydrocolloids*. 2020; 108: 106034 <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106034>
40. 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. *Frontiers in human neuroscience*. 2021; 15: 667709. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.667709>
41. Mazi T.A., Stanhope K.L. Erythritol: an in-depth discussion of its potential to be a beneficial dietary component. *Nutrients*. 2023; 15(1): 204. <https://doi.org/10.3390/nu15010204>
42. Bordier V., Teyssie F., Senner F., Schlotterbeck G., Drewe J., Beglinger C., et al. Absorption and metabolism of the natural sweeteners erythritol and xylitol in humans: a dose-ranging study. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(17): 9867. <https://doi.org/10.3390/ijms23179867>
43. Martin A.M., Sun E.W., Keating D.J. Mechanisms controlling hormone secretion in human gut and its relevance to metabolism. *The Journal of endocrinology*. 2019; 244(1): 1–15. <https://doi.org/10.1530/joe-19-0399>
44. Noguchi G.M., Huising M.O. Integrating the inputs that shape pancreatic islet hormone release. *Nature metabolism*. 2019; 1(12): 1189–201. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0148-2>
45. Rorsman P., Ashcroft F.M. Pancreatic β -cell electrical activity and insulin secretion: of mice and men. *Physiological reviews*, 2018; 98(1): 117–214. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2017>
46. Shimomura H., Ito M., Nishiyama A., Tanizawa T., Takeshima Y., Nishimaru H., et al. Glycine plays a crucial role as a co-agonist of NMDA receptors in the neuronal circuit generating body movements in rat fetuses. *Neuroscience research*. 2015; 97: 13–9. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.03.004>
47. Borozdina N.A., Dyachenko I.A., Popkova, D.V. Promising directions for regulating signaling pathways involved in the type 2 diabetes mellitus development (a review). *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2024; 50(4): 1263–84. <https://doi.org/10.1134/S1068162024040137>
48. Zhao S., Zheng H., Lu Y., Zhang N., Soladoye O.P., Zhang Y., et al. Sweet taste receptors and associated sweet peptides: insights into structure and function. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2023; 71(38): 13950–64. [10.1021/acs.jafc.3c04479](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c04479)
49. Sukumaran S.K., Palayyan S.R. Sweet taste signaling: the core pathways and regulatory mechanisms. *International journal of molecular sciences*. 2022; 71(38): 13950–64. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c04479>
50. Mohajer N., Du C.Y., Checkcinco C., Blumberg B. Obesogens: how they are identified and molecular mechanisms underlying their action. *Frontiers in endocrinology*, 2021; 12: 780888. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.780888>
51. Diószegi J., Llanaj E., Ádány R. Genetic background of taste perception, taste preferences, and its nutritional implications: a systematic review. *Frontiers in genetics*. 2019; 10: 1272. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01272>
52. Li M., Chi X., Wang Y., Setrerrahmane S., Xie W., Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022; 7(1): 216. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>
53. Ling C., Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell metabolism*. 2019; 29(5): 1028–44. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009>
54. Melis M., Mastinu M., Naciri L.C., Muroli P., Barbarossa T.I. Associations between sweet taste sensitivity and polymorphisms (SNPs) in the TAS1R2 and TAS1R3 genes, gender, PROP taster status, and density of fungiform papillae in a genetically homogeneous Sardinian cohort. *Nutrients*, 2022; 14(22): 4903. <https://doi.org/10.3390/nu14224903>
55. Li C., Yang Y., Liu X., Li Z., Liu H., Tan Q. Glucose metabolism-related gene polymorphisms as the risk predictors of type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2020; 12(1): 97. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00604-5>
56. Kiani A.K., Bonetti G., Donato K., Kaftalli J., Herbst K. L., Stuppia L., et al. Polymorphisms, diet and nutrigenomics. *Journal of preventive medicine and hygiene*. 2022; 63(2 Suppl 3), E125–E141. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2754>
57. Fernández-Carrión R., Sorlí J.V., Coltell O., Pascual E.C., Ortega-Azorín C., Barragán R., et al. Sweet taste preference: relationships with other tastes, liking for sugary foods and exploratory genome-wide association analysis in subjects with metabolic syndrome. *Biomedicine*, 2021; 10(1): 79. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10010079>
58. Himanshu D., Ali W., Wamique M. Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and genetic diagnosis. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2020; 19(2): 1959–66. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00641-x>
59. Zgutka K., Tkacz M., Tomasiak P., Tarnowski M. A role for advanced glycation end products in molecular ageing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(12): 9881. <https://doi.org/10.3390/ijms24129881>
60. van Laar A., Grootaert C., Van Nieuwerburgh F., Deforce D., Desmet T., Beerens K., et al. Metabolism and health effects of rare sugars in a CACO-2/HepG2 coculture model. *Nutrients*. 2022; 14(3): 611. <https://doi.org/10.3390/nu14030611>
61. Schiano C., Grimaldi V., Scognamiglio M., Costa D., Soricelli A., Nicoletti G.F., et al. Soft drinks and sweeteners intake: Possible contribution to the development of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Beneficial or detrimental action of alternative sweeteners? *Food Research International*. 2021; 142: 110220. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110220>

Сведения об авторах:

Будаева Мария Вячеславовна, аспирант ФГАОУ ВО МФТИ, физтех-школа биологической и медицинской физики, биологические науки;

Мелерзанов Александр Викторович, канд. мед. наук, доцент, заместитель директора института «Биофизики Будущего» ФГАОУ ВО МФТИ.