

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616.43

Будаева М.В., Мелерзанов А.В., Марусич Е.И.

Геропротекторный и антиоксидантный эффект подсластителя на основе аминокислот на модели *C. elegans*

Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет), 141701, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9

Введение. Глобальный рост метаболических заболеваний требует разработки безопасных заменителей сахара, которые приносят пользу для здоровья помимо простого снижения калорийности. Диета с высоким содержанием сахара является известным фактором риска развития патофизиологических состояний, таких как инсулинорезистентность и ожирение.

Целью данного исследования была оценка патофизиологического воздействия нового подсластителя, состоящего из сладких протеиногенных аминокислот и пребиотика, на продолжительность жизни и устойчивость к окислительному стрессу на модели нематод.

Методы. Нематоды *C. elegans* N2 дикого типа культивировали в стандартной жидкой среде в 96-луночных планшетах и подвергали воздействию нового подсластителя в различных концентрациях, а также сахарозы, стевии и метформина в качестве контролей. Продолжительность жизни и устойчивость к окислительному стрессу, вызванному паракватом (5 мМ), контролировали с помощью подсчета выживаемости нематод.

Результаты. Новый подсластитель в концентрации 0,1 мг/мл значительно увеличил медианную продолжительность жизни *C. elegans* на 41% (с 17 до 24 дней). К 26-му дню выживаемость в группе, получавшей подсластитель, составила 65,9%, по сравнению только с 37,2% в группе, получавшей сахарозу. В условиях окислительного стресса подсластитель в дозе 1 мг/ мл продемонстрировал самую высокую выживаемость (85,7%), превысив показатели контроля, стевии, сахарозы и метформина.

Заключение. Разработанный подсластитель проявляет значительный геропротекторный и антиоксидантный эффект на *C. elegans*, превосходя традиционные подсластители и соперничая по эффективности с метформином. Его преимущества, вероятно, объясняются биологическим эффектом композиции, спроектированной на принципах синергизма компонентов при активации сигнальных путей, являющихся неотъемлемой частью старения и метаболической патофизиологии.

Ключевые слова: заменитель сахара; продолжительность жизни; окислительный стресс; *C. elegans*; патофизиологическая модель

Для цитирования: Будаева М.В., Мелерзанов А.В., Марусич Е.И. Геропротекторный и антиоксидантный эффект подсластителя на основе аминокислот на модели *C. elegans*. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(1): 134–143.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.134-143

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Будаева М.В., сбор, анализ данных и статистическая обработка – Будаева М.В., написание текста – Будаева М.В., методология и финансирование исследования, редактирование статьи – Марусич Е.И.; редактирование – Мелерзанов А.В. Утверждение окончательной версии статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы (Будаева М.В., Мелерзанов А.В., Марусич Е.И.)

Для корреспонденции: Будаева М.В., аспирантка Московского физико-технического института (Национальный исследовательский университет), e-mail: budaeva.mv@phystech.edu, **Марусич Е.И.**, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник Московского физико-технического института (Национальный исследовательский университет), e-mail: marusich.ei@mipt.ru

Финансирование: Разработка 3D-биоинженерных платформ для подбора индивидуальной терапии и ранней диагностики социально значимых заболеваний (FSMG-2026-0018).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 18.11.2025

Принято 13.02.2026

Опубликована 27.03.2026

Budaeva M.V., Melerzanov A.V., Marusich E.I.**Geroprotective and Anti-Oxidant Effects of an Amino Acid-Based Sweetener in *C. elegans* model**

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

Background. The global increase in metabolic diseases demands the development of safe sugar substitutes that provide health benefits beyond mere calorie reduction. Diets high in sugar are a known risk factor for pathophysiological conditions such as insulin resistance and obesity.

Aim. This study aimed to evaluate the pathophysiological effects of a novel sweetener, formulated with sweet proteinogenic amino acids and a prebiotic, on the lifespan and oxidative stress resistance in the nematodes model organism.

Methods. Wild-type *C. elegans* N2 nematodes were cultivated in a standard liquid medium within 96-well plates and exposed to a range of concentrations of the novel sweetener, sucrose, stevia, and metformin. Lifespan and resistance to paraquat-induced oxidative stress (5 mM) were monitored via survival counts.

Results. The novel sweetener at a concentration of 0.1 mg/mL significantly increased the median lifespan of *C. elegans* by 41% (from 17 to 24 days). By day 26, survival in the sweetener group was 65.9%, compared to only 37.2% in the sucrose group. Under oxidative stress, the sweetener at 1 mg/ml demonstrated the highest survival rate (85.7%), exceeding that of the control, stevia, sucrose, and metformin.

Conclusion. The developed sweetener exhibits significant geroprotective and antioxidant effect in *C. elegans*, outperforming common sweeteners and rivalling the efficacy of metformin. Its benefits are likely attributable to the synergistic action of its components on pathways integral to aging and metabolic pathophysiology.

Keywords: sugar substitute; lifespan, oxidative stress, *C. elegans*, pathophysiological model

For citation: Budaeva M.V., Melerzanov A.V., Marusich E. I Geroprotective and Anti-Oxidant Effects of an Amino Acid-Based Sweetener in *C. elegans* model. Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'nayaterapiya. (*Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*). 2026; 70(1): 134–143. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.134-143

Author's contribution: conceptualization and design of the study – Budaeva M.V.; data collection, analysis and statistical processing – Budaeva M.V.; writing the text – Budaeva M.V.; methodology and funding of the study, editing of the article – Marusich E.I., editing – Melerzanov A.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors (Budaeva M.V., Melerzanov A.V., Marusich E.I.)

For correspondence: **Budaeva M.V.**, PhD student, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), e-mail: budaeva.mv@phystech.edu, **Marusich E.I.**, PhD in Molecular Biology, Associate Professor, Leading scientist, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), e-mail: marusich.ei@mipt.ru

Information about the authors:

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

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

Marusich E.I. <https://orcid.org/0000-0003-1943-6245>

Funding. Development of 3D bioengineering platforms for the selection of patient-specific therapy and early diagnosis of socially significant diseases (FSMG -2026-0018).

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

Received 18.11.2025

Accepted 13.02.2026

Published 27.03.2026

Введение

Растущая распространенность ожирения, сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома представляет собой серьезную актуальную проблему для современного здравоохранения [1, 2]. Чрезмерное потребление сахарозы является ключевым фактором развития метаболических нарушений [3], инициирующим каскад патологических

изменений в инсулиновой сигнализации [4], развитие дислипидемии и оксидативного стресса. Хотя искусственные подсластители предлагают низкокалорийную альтернативу, сохраняются опасения по поводу их долгосрочной безопасности, нежелательного послевкусия и ограниченной области применения [5]. Кроме того, недавние исследования показывают, что некоторые подсластители, такие как эритрит, могут представлять новые риски, включая

изменения в составе кишечной микробиоты и повышенную склонность к протромботическим явлениям [6]. Эти данные подчеркивают необходимость разработки нового поколения подсластителей, которые обладают не только нейтральным действием, но и оказывают положительный физиологический эффект, активно модулируя метаболические пути.

Новый подсластитель, представленный в данном исследовании, основан на принципиально иной композиции, разработанной для синергического действия. Его основные компоненты включают:

1. Сладкие протеиногенные аминокислоты (L-аланин, глицин): в отличие от многих искусственных подсластителей, эти соединения являются естественными метаболитами. Авторы предполагают, что они не просто обладают сладким вкусом, но также могут модулировать сигнальные пути восприятия питательных веществ, такие как mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих (англ. mammalian target of rapamycin)), которые играют ключевую роль в старении и метаболизме [7]. Включение в состав подсластителя L-триптофана в микроколичествах обусловлено его ролью как прекурсора серотонина и его способностью модифицировать вкусовое восприятие. Согласно данным [7], хотя значительный избыток аминокислот может влиять на метаболические пути старения, физиологически обоснованные следовые дозировки необходимы для поддержания нейроэндокринного баланса. В данной рецептуре триптофан используется в концентрации, которая не вносит существенного вклада в общую суточную нутритивную нагрузку, но позволяет достичь синергизма с другими компонентами.
2. Пребиотическая клетчатка (инулин): Этот компонент воздействует на ключевой патофизиологический механизм – дисбиоз кишечника, который тесно связан с ожирением и резистентностью к инсулину. Посредством бактериальной ферментации инулин способствует выработке короткоцепочечных жирных кислот (например, ацетата, пропионата, бутирата), которые проявляют противовоспалительную активность и повышают чувствительность тканей к инсулину [8].
3. Ксилит: Этот натуральный полиол, входящий в состав препарата, обладает низким гликемическим индексом и признанными противокариозными свойствами [9]. Важно учитывать современные дискуссии о безопасности сахароспиртов. Если протромботический потенциал эритрита к настоящему времени получил существенное под-

тверждение [6], то в отношении ксилита аналогичные данные начали появляться лишь недавно [10]. В то время как масштабные клинические исследования продолжаются, ксилит остается ценным компонентом благодаря своим органолептическим свойствам. В составе разработанного нами подсластителя концентрация ксилита оптимизирована, что позволяет сбалансировать вкус продукта при учете актуальных рекомендаций по потреблению многоатомных спиртов. Его умеренная сладость, сравнимая с сахарозой, и приятный охлаждающий эффект значительно улучшают органолептические характеристики конечного продукта.

Модельная система нематод *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) использовалась для оценки биологических эффектов разработанной подслащивающей композиции. *C. elegans* является мощной системой для скрининга геропротекторов и метаболических модуляторов благодаря своему короткому жизненному циклу, а также наличию ключевых сигнальных путей, таких как инсулин/IGF-1-подобная сигнализация (IIS – insulin/IGF-1-like signaling), (IGF-1 – Insulin-like growth factor 1 инсулиноподобный фактор роста 1). Данный путь регулирует продолжительность жизни и устойчивость к стрессу. Более того, ключевые молекулярные механизмы накопления липидов у нематод функционально сопоставимы с процессами липидного обмена у млекопитающих [11]. Таким образом, положительные результаты в этой модели дают значительное обоснование для прогнозирования эффективности терапевтических стратегий в более сложных организмах.

В данном исследовании изучено влияние новой разработанной рецептуры подсластителя на продолжительность жизни и устойчивость к окислительному стрессу у *C. elegans*. Была протестирована гипотеза биологического эффекта композиции, спроектированной на принципах синергизма компонентов, на геропротекторную и антиоксидантную активность. Эффективность разработанного подсластителя сравнивалась с сахарозой, стевией и противодиабетическим препаратом метформином. Целью данного исследования была оценка патофизиологического воздействия нового подсластителя, состоящего из сладких протеиногенных аминокислот и пребиотика, на продолжительность жизни и устойчивость к окислительному стрессу на модели *Caenorhabditis elegans*.

Методика

Штаммы нематод и их культивация. Нематоды дикого типа *Caenorhabditis elegans* штамм дикий тип N2 (Bristol) были получены из *Caenorhabditis* Genetics Center (CGC, Университет Миннесоты, США), культивировались

при температуре 20°C на чашках Петри. Средой выращивания нематод был NGM agar (NGM – nematode growth medium, среда выращивания нематод) с бактериальной культурой *Escherichia coli* (*E.coli* OP50) в качестве источника пищи, согласно стандартным протоколам [12]. Синхронизированные по возрасту популяции были получены путем обработки гипохлоритом взрослых особей с последующим выделением яиц и высиживанием в буфере M9 в течение ночи.

Тестируемые соединения и дизайн экспериментов. Состав композиции нового подсластителя включал: сладкие протеиногенные аминокислоты (L-аланин, глицин), триптофан, ксилит и инулин со степенью чистоты не менее 98,5% (ООО «Холдинг 100ин», Россия); высокоочищенный экстракт стевии (ребаудиозид А, 98%, ТМ «Я Стевия», Россия). В качестве положительного контроля использовали метформин гидрохлорид (Pharmaceutical Secondary Standard; Sigma-Aldrich, США). В качестве отрицательного контроля использовали сахарозу со степенью чистоты не менее 99% (ООО «ДИАЭМ», Россия). Следующие соединения и концентрации были протестированы в сравнении с отрицательным контролем (в среде S с *E. coli* OP50):

- Новый подсластитель: 0,05, 0,1, 0,5, 1,0 мг/мл
- Сахароза: 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 10,0 мг / мл
- Стевия (Ребаудиозид А): 0,05, 0,1, 0,5, 1,0 мг/мл
- Метформин: 0,1, 1,0, 10,0 мкМ

Диапазон концентраций был определен исходя из методических рекомендаций [13], а затем скорректирован с учетом молекулярных масс и относительной сладости исследуемых компонентов для обеспечения условий, сопоставимых с тестированием традиционных подсластителей. Указанные дозировки были адаптированы с учетом относительной сладости и физико-химических свойств исследуемых компонентов, чтобы обеспечить сопоставимость условий эксперимента с существующими моделями оценки метаболического отклика [14]. Концентрации метформина (0,1 – 10 мкМ) были выбраны с целью изучения горметического отклика биологической модели. В отличие от супрафизиологических доз (мМ-диапазон), данные микромолярные концентрации являются физиологически релевантными и позволяют оценить метаболическую модуляцию без индукции токсического стресса [15]. Синхронизированных личинок L4 переносили в 96-луночные планшеты, содержащие 200 мкл жидкой S-среды с соответствующими тестируемыми соединениями и пищевыми бактериями.

Анализ продолжительности жизни. Анализ продолжительности жизни проводили в жидкой культуре с использованием общепринятых методов [16]. Выжи-

ваемость контролировали каждые 48 – 72 часа. Черви считались мертвыми, когда не реагировали на мягкую тактильную стимуляцию проволокой. Эксперименты включали пять повторов на каждую группу тестируемых соединений, примерно по 30 нематод в каждой ячейке 96-луночного планшета. Полученные данные представлены в виде кривых выживаемости Каплана-Мейера, статистическую значимость определяли с помощью логарифмического рангового критерия (log-rank test).

Анализ устойчивости к оксидативному стрессу. Устойчивость к окислительному стрессу оценивали у взрослых 7-дневных нематод в соответствии с установленными протоколами [17]. Червей подвергали воздействию 5 мМ параквата (метилвиологена) в жидкой культуре, и выживаемость оценивали каждые 12 – 24 часа с использованием тех же критериев, что и для анализа продолжительности жизни. Каждое условие было протестировано в пяти независимых повторениях.

Статистический анализ. Все эксперименты проводились в пяти независимых повторах. Данные представлены в виде среднего $\pm$ SEM (стандартная ошибка среднего). Данные о выживаемости анализировали с помощью кривых Каплана-Мейера с логарифмическим рангом. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Все статистические анализы проводились с использованием GraphPad Prism 9.0.

Результаты

Новый подсластитель продлевает продолжительность жизни *C. elegans*.

Анализ выживаемости, проведенный с использованием кривых Каплана-Мейера со стандартным отклонением от пяти повторов (среднее число нематод составляло 30 особей на группу), выявил значительный, зависящий от концентрации, геропротекторный эффект нового подсластителя ($p < 0,05$, Log-rank test) (**Рис. 1А**). Наибольшая продолжительность жизни наблюдалась в диапазоне концентраций 0,1-1,0 мг/мл. При оптимальной концентрации 0,1 мг/мл средняя продолжительность жизни нематод, потреблявших разработанный композиционный подсластитель, достигла 24 дня, что представляет собой увеличение на 41% по сравнению с контрольной группой (17-й день; Таблица 1).

Преимущество при выживании, обеспечиваемое добавлением композиционного подсластителя в дозе 0,1 мг / мл, было очевидным на протяжении всего эксперимента. К 18-му дню выживаемость в этой группе была на 16,8% выше, чем как в контрольной, так и в группе, получавшей метформин (10 мкМ). Разница стала еще бо-

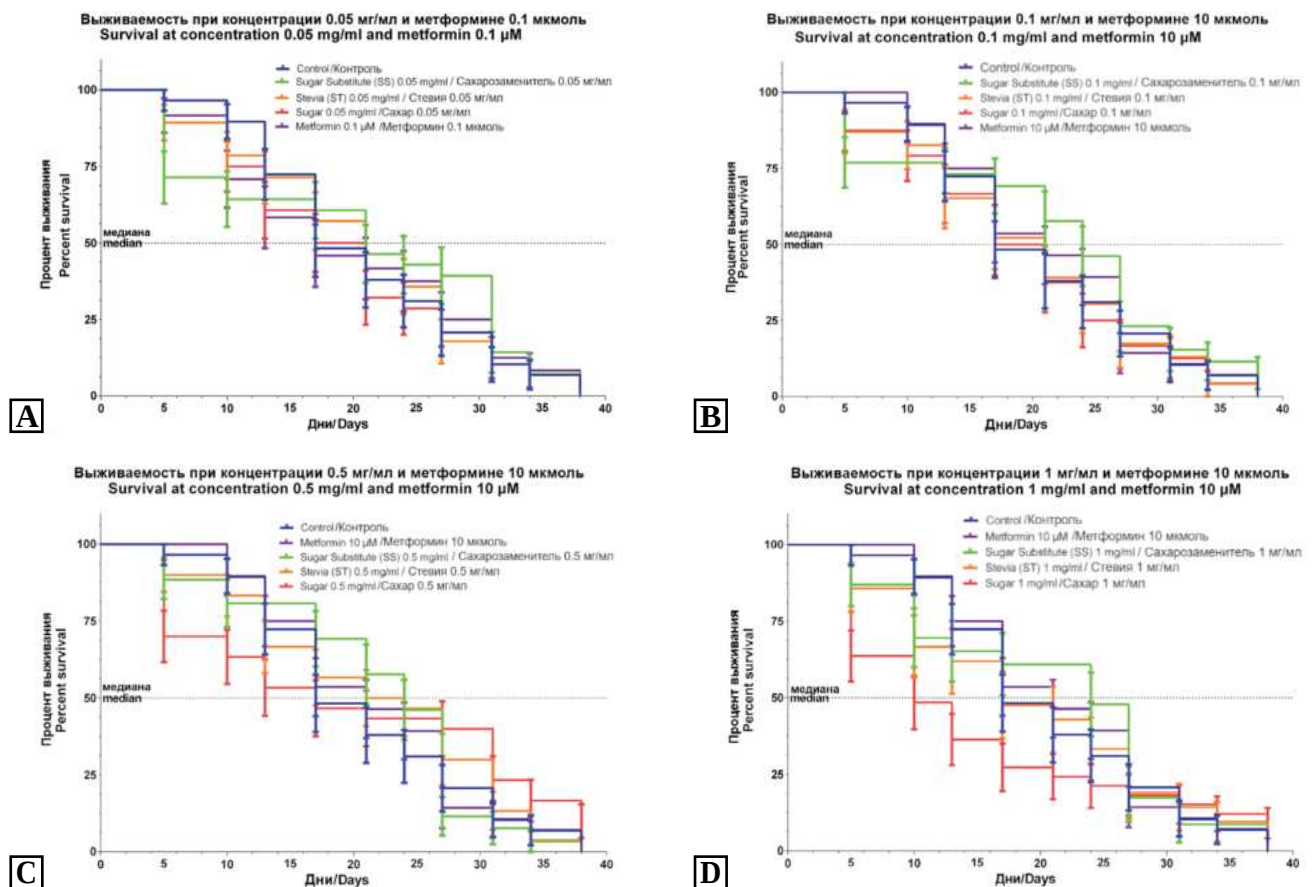


Рис. 1. Результаты эксперимента по продолжительности жизни нематод при определенной концентрации подсластителей (разработанный заменитель сахара, стевия, сахароза)

A: 0,05 мг/мл и метформин в концентрации 0,1 мкМ.

B: 0,1 мг/мл и метформин в концентрации 10 мкМ.

C: 0,5 мг/мл и метформин в концентрации 10 мкМ.

D: 1 мг/мл и метформин в концентрации 10 мкМ.

Статистическая значимость для всех опытных групп $p < 0,05$ (Log-rank test)

Fig. 1. Results of the nematodes lifespan experiment at a concentration of sweeteners (developed Sugar Substitute, Stevia, Sucrose)

A: 0.05 mg/ml and metformin at a concentration of 0.1 μ M.

B: 0.1 mg/ml and metformin at a concentration of 10 μ M.

C: 0.5 mg/ml and metformin at a concentration of 10 μ M.

D: 1 mg/ml and metformin at a concentration of 10 μ M.

Statistical significance for all experimental groups $p < 0.05$ (Log-rank test)

лее заметной на 26-й день: 65,9% червей выжили в группе, получавшей композиционный подсластитель, по сравнению только с 37,2% в группе, получавшей сахарозу, что продемонстрировало увеличение жизнеспособности на 28,7% (**рис. 1B**).

Сравнительный анализ подтвердил, что новый подсластитель в оптимальной концентрации (0,1 мг/мл) превосходит как сахарозу, так и стевию по своей геропротекторной эффективности и сопоставим или превосходит препарат сравнения – метформин.

Разработанный подсластитель повышает устойчивость к окислительному стрессу

В условиях окислительного стресса, вызванного паракватом (5 мМ), новый подсластитель не проявлял токсичности и вместо этого оказывал антиоксидантный эффект (**рис.2**). Медиана выживаемости нематод во всех экспериментальных группах была равна или превышала таковую в контрольной группе (13 дней; **табл. 2**).

Наибольшая устойчивость к окислительному стрессу наблюдалась при концентрации подсластителя 1 мг/мл.

Таблица 1 / Table 1

Медиана выживаемости нематод в присутствии тестируемых соединений

Median survival of nematodes in the presence of the tested compounds

Тестируемые соединения Tested compounds	Медиана выживаемости Median survival
Контроль Control	17
Разработанный подсластитель (SS) 0,05 мг/мл Developed sweetener (SS) 0.05 mg/mL	21
Разработанный подсластитель (SS) 0,1 мг/мл Developed sweetener (SS) 0.1 mg/mL	24
Разработанный подсластитель (SS) 0,5 мг/мл Developed sweetener (SS) 0.5 mg/mL	24
Разработанный подсластитель (SS) 1 мг/мл Developed sweetener (SS) 1 mg/mL	24
Стевия (ST) 0,05 мг/мл Stevia (ST) 0.05 mg/mL	21
Стевия (ST) 0,1 мг/мл Stevia (ST) 0.1 mg/mL	21
Стевия (ST) 0,5 мг/мл Stevia (ST) 0.5 mg/mL	22,5
Стевия (ST) 1 мг/мл Stevia (ST) 1 mg/mL	17
Сахароза 0,05 мг/мл Sucrose 0.05 mg/mL	19
Сахароза 0,1 мг/мл Sucrose 0.1 mg/mL	19
Сахароза 0,5 мг/мл Sucrose 0.5 mg/mL	17
Сахароза 1 мг/мл Sucrose 1 mg/mL	10
Метформин 0,1 мкм Metformin 0.1 µM	17
Метформин 1 мкм Metformin 1 µM	19
Метформин 10 мкм Metformin 10 µM	21

На 12-й день эксперимента 85,7% популяции в группе, потреблявшей композиционный подсластитель, оставались живыми. Это было значительно выше, чем в других группах: на 16,1% выше, чем в группе без добавления тестируемых соединений, на 14,1% выше, чем в группе со стевией, на 59,5% выше, чем в группе с сахарозой, и на 16,0% выше, чем в группе с метформином ($p < 0,05$, Log-rank test).

Полученные данные указывают не только на отсутствие окислительных свойств, но и на значительную способность разработанного композиционного подсластителя повышать устойчивость организма к окислительному повреждению.

Обсуждение

Основной целью данного исследования была оценка геропротекторного и антиоксидантного потенциала нового композиционного подсластителя с использованием модели *C. elegans*. Наши результаты убедительно демонстрируют, что разработанная композиция не только безопасна, но и превосходит обычные вещества, такие как сахароза и стевия, по своим полезным эффектам, сопоставляя или даже превосходя эффективность эталонного препарата метформина в некоторых аспектах.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, изучавших влияние подсластителей и метаболических корректоров на модель *C. elegans*. Так, выявленное нами антиоксидантное действие разработанного состава сопоставимо с эффектами ребаудиоза А (стевиин), который повышает устойчивость к оксидативному стрессу и увеличивает продолжительность жизни нематод [18]. Напротив, негативное влияние избытка сахарозы на метаболические показатели в нашем эксперименте подтверждает ранее описанные закономерности задержки развития и нарушения липидного обмена при избытке сахаров в рационе [19]. Использование метформина в качестве положительного контроля продемонстрировало эффективность, сопоставимую с результатами недавних исследований [15], что подтверждает адекватность выбранной экспериментальной модели.

Сравнительная геропротекторная активность и возможные механизмы

Значительное увеличение продолжительности жизни нематод, вызванное нашим подсластителем, позволяет предположить о возможности рассмотреть его как потенциальное геропротекторное соединение. Его эффективность в оптимальной концентрации (0,1 мг/мл) была сопоставима с метформином, геропротектором и противодиабетическим препаратом [20]. В механизм действия метформина вовлечены консервативный сенсор энергии,

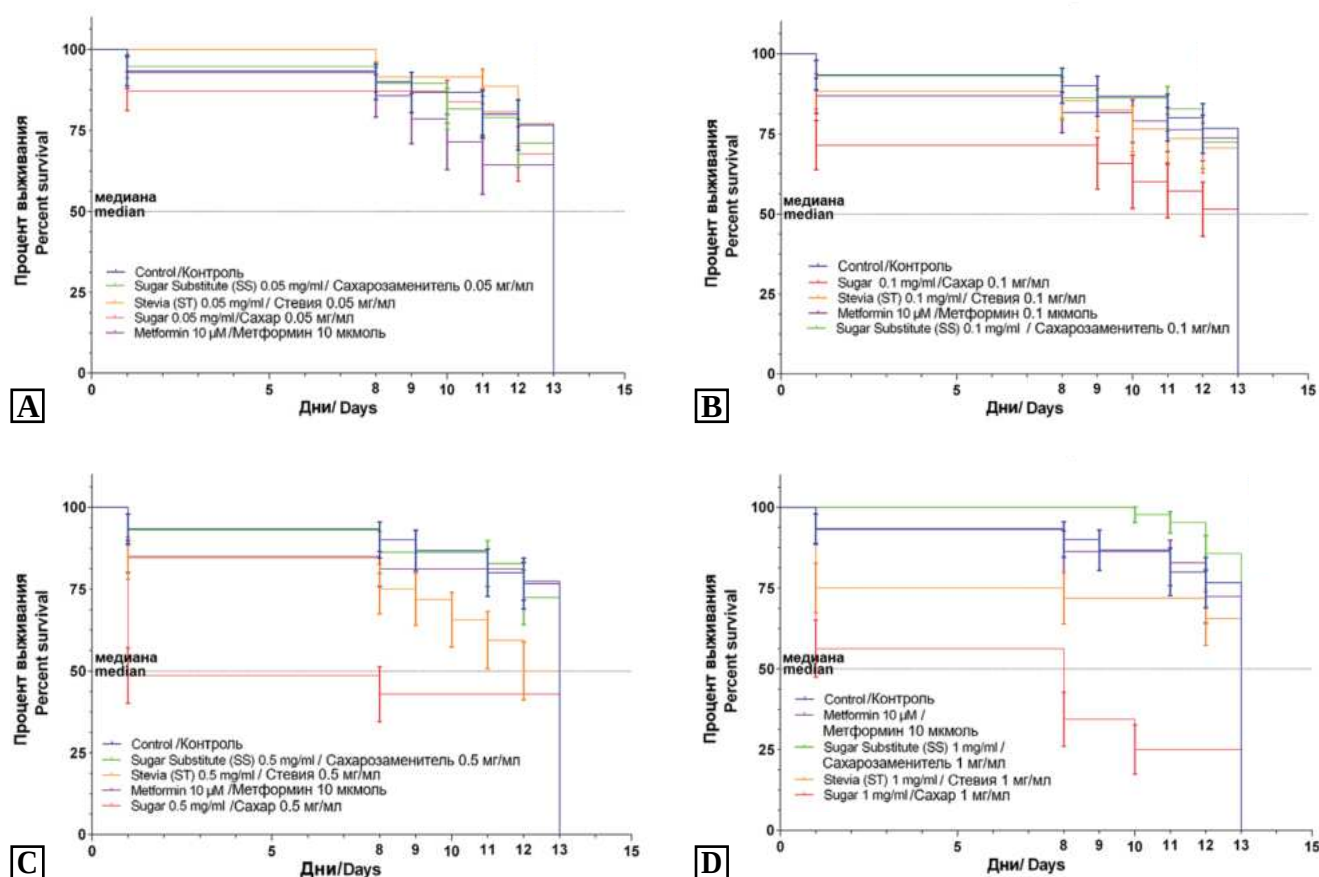


Рис. 2. Результаты эксперимента по выживанию нематод в условиях оксидативного стресса (разработанный композиционный подсластитель, стевия, сахароза) в концентрациях:

А: 0,05 мг/мл и метформин в концентрации 0,1 мкм.

Б: 0,01 мг/мл и метформин в концентрации 10 мкм.

В: 0,5 мг/мл и метформин в концентрации 10 мкм

Г: 1 мг/мл и метформин в концентрации 10 мкм.

Fig. 2. The results of an experiment on survival under oxidative stress of nematodes at a concentration of sweeteners sweeteners (developed Sugar Substitute, Stevia, Sucrose):

А: 0.05 mg/ml and metformin at a concentration of 0.1 μ M.

Б: 0.01 mg/ml and metformin at a concentration of 10 μ M.

В: 0.5 mg/ml and metformin at a concentration of 10 μ M

Г: 1 mg/ml and metformin at a concentration of 10 μ M.

активируемая аденозинмонофосфатом (АМР – adenosine monophosphat) протеинкиназа (АМРК-аденозинмонофосфат-киназа), и последующая активация транскрипционного фактора DAF-16/FOXO (Forkhead box O-типа), что является фундаментальным путем регуляции долголетия [15]. В данной работе были использованы концентрации препарата в диапазоне 0,1 – 10 мкМ, что, в отличие от супрафизиологических мМ-доз, соответствует терапевтическому уровню метформина в плазме крови человека (5 – 30 мкМ) [21]. Выбор микромолярного диапазона позволяет изучать специфические эффекты препара-

та, реализуемые через механизмы митогормезиса [14], избегая при этом неспецифической токсичности, часто наблюдаемой при экстремально высоких концентрациях. Об успешном переносе этих результатов на млекопитающих свидетельствует способность метформина значительно увеличивать среднюю продолжительность жизни мышей среднего возраста на 5,83%, одновременно улучшая продолжительность жизни и чувствительность к инсулину [22]. У людей метформин не только служит в качестве терапии первой линии при сахарном диабете 2 типа, но также демонстрирует способность снижать смертность

Таблица 2 / Table 2

Медиана выживаемости нематод в условиях окислительного стресса в присутствии тестируемых соединений

Median survival of nematodes under oxidative stress in the presence of the tested compounds

Протестированные соединения Tested compounds	Медиана выживаемости Median survival
Контроль Control	13
Разработанный подсластитель (SS) 0,05 мг/мл Developed sweetener (SS) 0.05 mg/mL	13
Разработанный подсластитель (SS) 0,1 мг/мл Developed sweetener (SS) 0.1 mg/mL	13
Разработанный подсластитель (SS) 0,5 мг/мл Developed sweetener (SS) 0.5 mg/mL	13
Разработанный подсластитель (SS) 1 мг/мл Developed sweetener (SS) 1 mg/mL	13
Стевия (ST) 0,05 мг/мл Stevia (ST) 0.05 mg/mL	13
Стевия (ST) 0,1 мг/мл Stevia (ST) 0.1 mg/mL	13
Стевия (ST) 0,5 мг/мл Stevia (ST) 0.5 mg/mL	13
Стевия (ST) 1 мг/мл Stevia (ST) 1 mg/mL	13
Сахароза 0,05 мг/мл Sucrose 0.05 mg/mL	13
Сахароза 0,1 мг/мл Sucrose 0.1 mg/mL	13
Сахароза 0,5 мг/мл Sucrose 0.5 mg/mL	1
Сахароза 1 мг/мл Sucrose 1 mg/mL	8
Метформин 0,1 Metformin 0.1 µM	13
Метформин 1 мкм Metformin 1 µM	13
Метформин 10 мкм Metformin 10 µM	13
Сахароза 10 мг/мл Sucrose 10 mg/ml	4,5

от всех причин и частоту возрастных заболеваний, особенно сердечно-сосудистых патологий [23].

Примечательно, что разработанная нами композиция значительно превосходит стевию по геропротекторной активности. Хотя гликозиды стевiola продемонстрировали определенные положительные метаболические эффекты в предыдущих исследованиях [24], согласно нашим данным, их потенциал увеличения продолжительности жизни уступает разработанному композиционному подсластителю. Эта превосходная эффективность может быть объяснена синергетическим взаимодействием между аминокислотами и пребиотическим компонентом в нашей рецептуре подсластителя.

Продемонстрировано негативное воздействие чрезмерного потребления сахарозы, наблюдаемое в нашем исследовании по самым низким показателям выживаемости групп, получавших сахарозу. Эпидемиологические и клинические данные связывают высокое потребление сахара с развитием метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Ключевой патофизиологический механизм включает нерегулируемый метаболизм фруктозы в печени, приводящий к липогенезу de novo, накоплению липидов в печени, дислипидемии, резистентности к инсулину и повышению уровня мочевой кислоты [3]. Избыточное потребление сахарозы провоцирует хроническое системное воспаление низкой интенсивности, которое является ключевым драйвером возраст-зависимых патологий и сокращения продолжительности жизни (концепция inflammaging – старения через воспаление) [25]. Наши результаты согласуются с установленными провоспалительными свойствами сахарозы, обеспечивая убедительное обоснование для разработки более безопасных функциональных альтернатив.

Механизмы, лежащие в основе повышенной устойчивости к окислительному стрессу

Наиболее выраженные результаты были получены в результате анализа окислительного стресса, вызванного паракватом, где наш подсластитель продемонстрировал превосходные защитные эффекты по сравнению со всеми контрольными группами, включая метформин. Это указывает на мощную антиоксидантную способность, превосходящую таковую у установленного эталонного соединения. Окислительный стресс играет ключевую роль в процессах старения и патогенезе многочисленных возрастных заболеваний [26]. Способность нашего соединения значительно повышать выживаемость в этих условиях предполагает потенциальную модуляцию консервативных путей клеточного ответа на стресс, таких как сигнальный каскад Nrf2 (фактор 2, связанный с ядерным фактором эритроида 2).

Противовоспалительные и антиоксидантные свойства некоторых компонентов стевии описаны в литературе [24]. В данном исследовании разработанный композиционный сахарозаменитель оказал количественно более сильный эффект, чем стевия. Предполагается, что введение аминокислот в состав сахарозаменителей может способствовать их биологической активности. В литературе описано, что аминокислоты могут выступать прекурсорами антиоксидантных систем (например, глутамин как предшественник глутатиона [27]) или метаболизироваться до сигнальных молекул, таких как оксид азота [28]. Используемый в нашей работе подход к аминокислотному обогащению опирается на данные принципы модуляции метаболического отклика. Аминокислота глицин является прямым предшественником синтеза глутатиона и продемонстрировала способность снижать окислительный стресс за счет усиления регуляции ключевых антиоксидантных белков, таких как Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 – Ядерный фактор эритроидного происхождения 2, связанный с фактором 2) и HO-1 (Heme Oxygenase-1 – Гем-оксигеназа-1) [29, 30]. Экспериментальные исследования также показывают, что L-аланин может обеспечивать защиту клеток от оксидативного повреждения, индуцируя экспрессию белков антиоксидантной защиты, включая гемоксигеназу-1 и ферритин [31].

Биологическое значение и дальнейшее применение

Использование зарекомендовавшей себя модели *C. elegans* обеспечивает надежную платформу для предварительного скрининга. Сохранение ключевых метаболических путей – особенно инсулиноподобного сигнального пути, подобного IGF-1, – между нематодами и млекопитающими позволяет предположить о возможном экстраполяции полученных результатов на более сложные организмы [32]. Данное исследование согласуется с глобальными тенденциями в области здравоохранения, поскольку Всемирная организация здравоохранения признает растущую долю пожилых людей во всем мире и важность увеличения продолжительности здоровой жизни [33].

Учитывая растущий спрос на функциональные продукты питания, которые приносят пользу для здоровья, разработанный композиционный подсластитель представляет значительный практический интерес. Его положительное влияние на продолжительность жизни и устойчивость к оксидативному стрессу соответствует новым тенденциям в науке о питании, направленным на выявление соединений, способствующих здоровому старению. Будущие исследования должны быть сосредоточены на выяснении точных молекулярных механизмов действия в системах млекопитающих и выявлении потенциальных применений в питании человека и профилактике возрастных заболеваний.

Заключение

Таким образом, данное исследование предоставляет убедительные доказательства того, что новый композиционный подсластитель обладает значительной геропротекторной и антиоксидантной активностью, превосходя существующие альтернативы по нескольким ключевым параметрам. Его сопоставимая с метформином эффективность в увеличении продолжительности жизни в сочетании с защитой от оксидативного стресса подчеркивает его потенциал как многообещающего функционального ингредиента. Представленные результаты являются базовым этапом комплексного исследования биологических свойств разработанного подсластителя. Установленная эффективность в отношении продолжительности жизни и стрессоустойчивости *C. elegans* послужила основанием для дальнейших испытаний. Следующие этапы работы включают детальное изучение влияния состава на метаболизм липидов, а также оценку кардиотоксичности на моделях млекопитающих, что позволит полностью верифицировать свойства продукта для его внедрения в индустрию функционального питания. Необходимы дальнейшие исследования на моделях млекопитающих, чтобы полностью прояснить его молекулярные механизмы и трансляционный потенциал для здоровья и долголетия человека.

Литература / References

1. World Health Organization. Obesity and Overweight. 2025. Fact Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Freeman, A. M., Acevedo, L. A., & Pennings, N. Insulin Resistance. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2023
3. Stanhope K.L. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 2016; 53(1): 52 – 67. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1084990>
4. Saltiel A.R.. Insulin signaling in health and disease. *The Journal of clinical investigation*. 2021; 131(1): e142241. <https://doi.org/10.1172/JCI142241>
5. Kossiva, L., Kakleas, K., Christodouli, F., Soldatou, A., Karanasios, S., & Karavanaki, K. Chronic Use of Artificial Sweeteners: Pros and Cons. *Nutrients*. 2024; 16(18): 3162. <https://doi.org/10.3390/nu16183162>
6. Witkowski, M., Nemet, I., Alamri, H. et al. The artificial sweetener erythritol and cardiovascular event risk. *Nature Medicine*. 2023; 29: 710 – 18. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02223-9>
7. Lushchak O, Strilbytska OM, Yurkevych I, Vaiserman AM, Storey KB. Implications of amino acid sensing and dietary protein to the aging process. *Exp Gerontol*. 2019; 115: 69 – 78. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.11.021>

8. Ismawati, Saryono, Mukhyarjon, Romus I, Putri VD, Yanti S, Dyna F, Adesti NI. Effect of inulin from dahlia tubers (*Dahlia variabilis*) extract on insulin severity and insulin expression in diabetic rats. *Biomedicine (Taipei)*. 2024; 14(3): 31 – 9. <https://doi.org/10.37796/2211-8039.1460>
9. Rice T, Zannini E, K Arendt E, Coffey A. A review of polyols – biotechnological production, food applications, regulation, labeling and health effects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 60(12): 2034 – 51. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1625859>
10. Witkowski, M., Nemet, I., Li, X. S., Wilcox, J., Ferrell, M., Alamri, H., Gupta, N., Wang, Z., Tang, W. H. W., & Hazen, S.L. Xylitol is prothrombotic and associated with cardiovascular risk. *European heart journal*. 2024; 45(27): 2439 – 52. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae244>
11. Altintas O., Park S., Lee S.J. The role of insulin/IGF-1 signaling in the longevity of model invertebrates, *C. elegans* and *D. melanogaster*. *BMB Rep*. 2016; 49(2): 81 – 92. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2016.49.2.261>
12. Stiemagel, T. Maintenance of *C. elegans*, *WormBook*, ed. *The C. elegans Research Community*. 2006; 1 – 11. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.101.1>
13. Zhang M., Yang X., Xu W. et al. Evaluation of the effects of three sulfa sweeteners on the lifespan and intestinal fat deposition in *C. elegans*. *Food Res Int*. 2019; 122: 66 – 76. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.03.028>
14. De Haes W., Frooninckx L., Van Assche R. et al. Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the peroxiredoxin PRDX-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014; 111(24): E2501 – 09. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321776111>
15. Berk Ş., Cetin A., Özdemir Ö.Ü. et al. The combination of metformin and high glucose increased longevity of *Caenorhabditis elegans* a DAF-16/FOXO-independent manner: cancer/diabetic model via *C. elegans*. *Front. Endocrinol*. 2024; 15: 1435098. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1435098>
16. Solis G.M., Petrascheck M. Measuring *Caenorhabditis elegans* life span in 96 well microtiter plates. *J Vis Exp*. 2011; (49): 2496. <https://doi.org/10.3791/2496>
17. Senchuk, M. M., Dues, D. J., & Van Raamsdonk, J.M. Measuring Oxidative Stress in *Caenorhabditis elegans*: Paraquat and Juglone Sensitivity Assays. *Bio-protocol*. 2017; 7(1): e2086. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.2086>
18. Li P., Wang Z., Lam S.M. et al. Rebaudioside A Enhances Resistance to Oxidative Stress and Extends Lifespan and Healthspan in *Caenorhabditis elegans*. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021; 10(2): 262. <https://doi.org/10.3390/antiox10020262>
19. Wang X., Zhang L., Zhang L. et al. Effects of excess sugars and lipids on the growth and development of *Caenorhabditis elegans*. *Genes & nutrition*. 2020; 15: 1. <https://doi.org/10.1186/s12263-020-0659-1>
20. Hu D., Xie F., Xiao Y. et al. Metformin: A Potential Candidate for Targeting Aging Mechanisms. *Aging and disease*. 2021; 12(2): 480 – 93. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0702>
21. Dutta S., Shah R.B., Singhal, S. et al. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug design, development and therapy*. 2023; 17: 1907 – 32. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>
22. Martin-Montalvo A., Mercken E.M., Mitchell S.J. et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun*. 2013; 4: 2192. <https://doi.org/10.1038/ncomms3192>
23. Tsiroinos G.I., Tsolaki V., Zakynthinos G.E. et al. Metformin's Overall Effectiveness and Combined Action with Lifestyle Interventions in Preventing Type-2 Diabetes Mellitus in High-Risk Metformin-Naïve Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Published RCTs. *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14(14): 4947. <https://doi.org/10.3390/jcm14144947>
24. Wang A., Hu H., Yuan Y. et al. Structure, Properties, and Biomedical Activity of Natural Sweeteners Steviolosides: An Update. *Food Sci Nutr*. 2025; 13(2): e70002. <https://doi.org/10.1002/fsn3.70002>
25. Franceschi, C., & Campisi, J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 69 Suppl 1. 2014; S4 – 9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
26. Liguori I., Russo G., Curcio F. et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 757 – 72. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
27. Guoyao W., Joanne R.L., Nancy D.T. et al. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr*. 2004; 134(3): 489 – 92. <https://doi.org/10.1093/jn/134.3.489>
28. Guoyao W., Cynthia J.M. Arginine nutrition and cardiovascular function. *J Nutr*. 2000; 130(11): 2626 – 9. <https://doi.org/10.1093/jn/130.11.2626>
29. Ullah R., Jo M.H., Riaz M. et al. Glycine, the smallest amino acid, confers neuroprotection against d-galactose-induced neurodegeneration and memory impairment by regulating c-Jun N-terminal kinase in the mouse brain. *J Neuroinflammation*. 2020; 17: 303. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01989-w>
30. Razak M.A., Begum P.S., Viswanath B. et al. Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017; 1716701. <https://doi.org/10.1155/2017/1716701>
31. Grosser N., Oberle S., Berndt G., Erdmann K. et al. Antioxidant action of L-alanine: heme oxygenase-1 and ferritin as possible mediators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 314(2): 351 – 5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.12.089>
32. Fontana L., Partridge L., Longo V.D. Extending healthy life span – from yeast to humans. *Science*. 2010; 328(5976): 321 – 6. <https://doi.org/10.1126/science.1172539>
33. World Health Organization. Ageing and Health. 2025 Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

Информация об авторах:

Будаева Мария Вячеславовна, аспирантка физтех-школы биологической и медицинской физики МФТИ

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

Марусич Елена Ивановна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, доцент, Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)