

©Коллектив авторов, 2026
УДК 616.43

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

Влияние экспериментального сахарозаменителя на основе аминокислот на накопление липидов у *Caenorhabditis elegans*: патофизиологическое и биофизическое исследование

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

Введение. Проблема избыточного потребления сахара является одной из ключевых в современной диетологии, поскольку сахар выступает фактором риска развития ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [1, 2]. В связи с этим сохраняется высокий спрос на безопасные и эффективные сахарозаменители, которые не только обладали бы желаемыми органолептическими свойствами, но и не способствовали бы нарушению метаболизма [3].

Цель: оценка влияния экспериментального сахарозаменителя на основе комбинации аминокислот и пребиотика на метаболизм нейтральных липидов у *Caenorhabditis elegans*, а также верификация его метаболической безопасности при длительном воздействии в сравнении с сахарозой, стевией и метформинном.

Методы. Нематоды культивировались в присутствии тестируемых соединений в течение 5 дней, после чего проводилось флуоресцентное окрашивание липидных капель красителем BODIPY 493/503. Количественная оценка интенсивности флуоресценции, отражающей объем накопленных липидов, выполнялась с помощью микроскопии и последующей обработки изображений с использованием специально разработанного пайплайна в среде Matlab и CellProfiler.

Результаты. Показано, что разработанный сахарозаменитель значительно снижает накопление липидов в организме *C. elegans* по сравнению с сахарозой. Наиболее выраженный эффект наблюдался при концентрации 0,5 мг/мл, где средняя интенсивность флуоресценции составила 0,2339 против 0,5271 у сахарозы ($p < 0,001$). Комбинация сахарозаменителя (0,5 мг/мл) с метформинном (10 μ M) продемонстрировала синергетический эффект, снизив показатель накопления липидов до 0,1114, что более чем в 5 раз ниже, чем у группы, потреблявшей сахарозу (1 мг/мл).

Заключение. Новый сахарозаменитель обладает выраженным потенциалом в профилактике ожирения, не уступая по эффективности стевии и проявляя синергизм с метформинном. Полученные данные обосновывают его дальнейшее изучение в качестве функционального пищевого ингредиента и метаболической патофизиологии.

Ключевые слова: сахарозаменитель; аминокислоты; пребиотик; ожирение; липиды; *Caenorhabditis elegans*; BODIPY; метформин

Для цитирования: Будаева М.В., Марусич Е.И., Нуждин А.Ю., Мелерзанов А.В. Влияние экспериментального сахарозаменителя на основе аминокислот на накопление липидов у *Caenorhabditis elegans*: патофизиологическое и биофизическое исследование. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 154-165.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.154-165

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

Для корреспонденции: Будаева М.В., аспирантка московского физико-технического института (Национальный исследовательский университет), e-mail: budaeva.mv@phystech.edu

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 21.01.2026

Принято 24.04.2026

Опубликована 30.06.2026

Budaeva M.V., Melerzanov A.V., Nuzhdin A.Y., Marusich E.I.

The effect of an experimental amino acid-based sugar substitute on lipid accumulation in *Caenorhabditis elegans*: a pathophysiological and biophysical study

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

Background. The problem of excessive sugar consumption is one of the key issues in modern dietetics, acting as a risk factor for the development of obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes [1, 2]. In this regard, there remains a high demand for safe and effective sugar substitutes that would not only possess the desired organoleptic properties but also would not contribute to metabolic disruption [3].

Aim. Evaluation of the effect of an experimental sugar substitute based on a combination of amino acids and a prebiotic on neutral lipid metabolism in *Caenorhabditis elegans*, as well as to verify its metabolic safety during long-term exposure in comparison with sucrose, stevia, and metformin.

Methods. Nematodes were cultured in the presence of the tested compounds for 5 days, followed by fluorescent staining of lipid droplets using the BODIPY 493/503 dye. Quantitative assessment of fluorescence intensity, reflecting the volume of accumulated lipids, was performed using microscopy and subsequent image processing employing a specially developed pipeline in the Matlab and CellProfiler environments.

Results. It was shown that the developed sugar substitute significantly reduces lipid accumulation in the organism of *C. elegans* compared to sucrose. The most pronounced effect was observed at a concentration of 0.5 mg/mL, where the mean fluorescence intensity was 0.2339 versus 0.5271 for sucrose ($p < 0.001$). The combination of the sugar substitute (0.5 mg/mL) with metformin (10 μ M) demonstrated a synergistic effect, reducing the lipid accumulation index to 0.1114, which is more than 5 times lower than in the group that consumed sucrose (1 mg/mL).

Conclusion. The new sugar substitute has a pronounced potential in the prevention of obesity, being not inferior in efficacy to stevia and exhibiting synergism with metformin. The obtained data justify its further study as a functional food ingredient and in metabolic pathophysiology.

Keywords: sugar substitute; amino acids; prebiotic; obesity; lipids; *Caenorhabditis elegans*; BODIPY; metformin

For citation: Budaeva M.V., Melerzanov A.V., Nuzhdin A.Y., Marusich E.I. The effect of an experimental amino acid-based sugar substitute on lipid accumulation in *Caenorhabditis elegans*: a pathophysiological and biophysical study. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 154-165. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.154-165

Author's contribution: conceptualization and design of the study – Budaeva M.V.; data collection and processing – Budaeva M.V.; statistical analysis – Budaeva M.V.; drafting the manuscript – Budaeva M.V.; critical revision – Marusich E.I., Melerzanov A.V., Nuzhdin A.Y.. 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., Nuzhdin A.Y., 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

Information about the authors:

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

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

Nuzhdin A.Y. <https://orcid.org/0009-0003-6994-4042>

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 21.01.2026

Accepted 24.04.2026

Published 30.06.2026

Введение

Проблема избыточного потребления сахара является одной из ключевых в современной диетологии, будучи фактором риска развития ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [1]. Несмотря на рекомендации ВОЗ по ограничению потребления свободных сахаров, в России уровень их потребления к 2025–2026 годам сохраняется на стабильно высокой отметке – около 39 кг на душу населения в год, что почти в четыре раза превышает физиологическую норму и диктует необходимость поиска путей снижения недобавленного сахара в рационе населения для предотвращения дальнейшего роста алиментарнозависимых заболеваний [2, 3]. Распространенность ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний продолжает расти во всем мире, что определяет острую необходимость в разработке новых подходов к профилактике. Согласно прогнозам на 2026 год и далее, глобальная распространенность ожирения продолжит расти: ожидается, что к 2030 году число людей с этим диагнозом достигнет 1 миллиарда человек (каждая 5-я женщина и каждый 7-й мужчина) [4], что подтверждает критическую необходимость внедрения натуральных альтернатив сахару и новых методов профилактики развития ассоциированных с ожирением патологических состояний для предотвращения коллапса систем здравоохранения [5]. В связи с этим сохраняется высокий спрос на безопасные и эффективные сахарозаменители, которые не только обладали бы желаемыми органолептическими свойствами, но и не способствовали бы нарушению метаболизма [6].

Существующие заменители сахара, такие как стевия или полиолы, имеют ряд ограничений, включая специфическое послевкусие или побочные эффекты со стороны ЖКТ [7]. Более того, данные о влиянии некалорийных подсластителей на метаболизм остаются противоречивыми. В то время как часть исследований указывает на их потенциальную пользу в рамках программ снижения веса, другие работы демонстрируют нейтральное или даже негативное влияние на углеводный обмен и риск развития инсулинорезистентности [8]. Особую озабоченность вызывают данные, свидетельствующие о том, что некоторые искусственные подсластители могут стимулировать накопление липидов в адипоцитах и способствовать метаболической дисфункции, особенно у лиц с ожирением [9]. Это подчеркивает, что подсластители не являются метаболически инертными веществами и их эффекты зависят от химической структуры. В качестве альтернативы предложены композиции на

основе сладких протеиногенных аминокислот, которые, помимо придания сладости, могут служить источником незаменимых аминокислот и улучшать профиль питания [10]. Подход с использованием аминокислот в качестве заменителей сахара представляет особый интерес, поскольку предполагает возможность иного пути метаболизма, не связанного с негативными эффектами, характерными как для сахарозы, так и для некоторых синтетических подсластителей.

Целью данного исследования была оценка влияния экспериментального сахарозаменителя на основе комбинации аминокислот и пребиотика на накопление нейтральных липидов в организме на модели нематод *Caenorhabditis elegans*. Выбор *C. elegans* в качестве модели для изучения ожирения и метаболизма липидов является обоснованным, так как основные метаболические пути, такие как синтез, деградация и регуляция липидов, высоко консервативны от нематод до млекопитающих. *C. elegans* хранит нейтральные липиды, преимущественно триглицериды, в липидных каплях, главным образом в клетках кишечника, что функционально аналогично запасанию жира в адипоцитах у млекопитающих [11]. Нематоды являются удобным объектом для скрининга, так как позволяют визуализировать и количественно оценивать накопление липидов *in vivo* с помощью чувствительных методов, таких как окрашивание флуоресцентными красителями (BODIPY). [12] В качестве сравнительных контролей использовались сахароза, стевия (ребаудиозид А) и антидиабетический препарат метформин, известный своим положительным влиянием на метаболизм липидов [13]. Сравнение с метформином позволяет оценить потенциальный терапевтический эффект нового сахарозаменителя в контексте модуляции липидного обмена. Также среди тестируемых групп была группа с одновременным применением метформина и подсластителей для исследования синергетического влияния подсластителей с метформином на накопление липидов. Гипотеза исследования заключалась в том, что аминокислотный состав сахарозаменителя обеспечивает более благоприятный метаболический профиль по сравнению с сахарозой и может проявлять липопротекторные свойства, снижая накопление липидов в организме.

Методика

Объекты исследования и условия культивирования. В работе использовали штамм дикого типа *Caenorhabditis elegans* N2 (Bristol), были получены из *Caenorhabditis* Genetics Center (CGC, Университет Миннесоты, США). Нематод культивировали при по-

стоянной температуре 20 °C на чашках Петри (60 мм) с твердой питательной средой NGM (Nematode Growth Medium), засеянной *lawns uropathogenic Escherichia coli* штамма OP50 в качестве источника пищи, согласно стандартному протоколу [14]. Для поддержания синхронной возрастной структуры популяции перед каждым экспериментом проводили синхронизацию культуры. Синхронизацию осуществляли гипохлоритным методом: взрослых особей лизировали щелочным раствором гипохлорита натрия для выделения яиц, которые затем инкубировали в жидкой среде S-basal на качалке (около 16 часов) до получения популяции личинок на стадии L1 [15]. Для эксперимента синхронизированных личинок L1 высевали на чашки с NGM-агаром с OP50 и выращивали до стадии молодых взрослых особей (L4). Именно особей на стадии L4 в количестве 30–35 штук на лунку переносили в 96-луночные планшеты с жидкой средой S-complete (с добавлением 50 мкг/мл ампициллина и 0,1 mM флоксуридина (FUDR) для подавления размножения бактерий и откладки яиц соответственно), содержащей тестируемые соединения [16].

Тестируемые соединения и дизайн эксперимента. В исследовании оценивали влияние следующих соединений: разработанный сахарозаменитель (Sugar Substitute, SS) (состав композиции сахарозаменителя: сладкие протеиногенные аминокислоты (L-аланин, глицин), триптофан, ксилит и инулин со степенью чистоты не менее 98,5% (ООО «Холдинг 100ин», Россия)); сахароза (ООО «ДИАЭМ», Россия) в качестве контроля негативного метаболического эффекта; высокоочищенный экстракт стевии, стандартизированный по содержанию Ребаудиозида А (Stevia, ST, ребаудиозид А, 98%, ТМ «Я Стевия», Россия) и антидиабетический препарат метформин гидрохлорид (Metf, Pharmaceutical Secondary Standard; Sigma-Aldrich, США) в качестве референсного положительного контроля, модулирующего метаболизм липидов [13].

В исследовании использовалась разработанная композиция сахарозаменителя (SS), компоненты которой подобраны в таком соотношении, чтобы обеспечить полную эквивалентность по интенсивности сладкого вкуса сахарозе при равных массовых концентрациях. Это позволило провести корректное сравнение метаболических эффектов разработанного сахарозаменителя (SS) и сахарозы при идентичной вкусовой нагрузке в диапазоне 0,05–1,0 мг/мл.

Исследуемый диапазон концентраций (0,05–1,0 мг/мл) был выбран как физиологически релевантный на основании предварительной оценки выживаемости нематод. Ранее было показано, что в данных дозировках ком-

поненты обеспечивают выживаемость особей, что сопоставимо с контрольной группой [17].

Все соединения, кроме метформина, тестировали в идентичном диапазоне массовых концентраций: 0,05, 0,1, 0,5 и 1,0 мг/мл. Концентрации метформина составляли 0,1, 1,0 и 10 µM, что соответствует диапазону, используемому в исследованиях на *C. elegans* для модуляции путей долголетия и метаболизма. Был проведен эксперимент по влиянию композиции метформина с сахарозой и разработанным сахарозаменителем на накопление жира у нематод. Сахар и сахарозаменитель брались в концентрации 0,5 мг/мл, концентрации метформина составляли 0,1 µM, 1 µM, 10 µM. Все рабочие растворы готовили *ex tempore* в стерильной среде S-complete непосредственно перед добавлением к нематодам. Для каждого соединения и концентрации использовали как минимум 4–5 независимых биологических повторностей (отдельные планшеты). Отрицательным контролем (100% жизнеспособность и базовый уровень липидов) служили нематоды, культивируемые в среде S-complete без добавления тестируемых веществ. Инкубация с соединениями проводилась в течение 5 суток при 20 °C в термостате без встряхивания.

Оценка накопления нейтральных липидов с помощью флуоресцентного красителя BODIPY 493/503. Накопление нейтральных липидов (преимущественно триацилглицеридов) в кишечнике нематод оценивали через 5 дней инкубации с соединениями с помощью липофильного флуоресцентного красителя BODIPY 493/503 (4,4-дифтор-5,7-диметил-4-бора-3а,4а-диаза-*s*-индацен, Thermo Fisher Scientific), специфичного для липидных капель. После инкубации нематод трижды отмывали от среды и бактерий буфером M9. Фиксацию проводили 40% водным раствором изопропанола в течение 20 минут при комнатной температуре для повышения проницаемости кутикулы. После удаления фиксатора особей окрашивали рабочим раствором BODIPY 493/503 (концентрация 2 мкг/мл, приготовленным из стокового раствора 1 мг/мл в диметилсульфоксиде (ДМСО)) в течение 15 минут в темноте при комнатной температуре с мягким встряхиванием [18]. Для удаления неспецифически связавшегося красителя проводили три стадии промывки буфером M9T (M9 с добавлением 0,01% Triton X-100). Окрашенных нематод ресуспендировали в небольшом объеме M9T и переносили на предметные стекла с агарозными подушечками (2% агароза в M9) для иммобилизации 10 mM раствором левамизола.

Микроскопия, анализ изображений и статистическая обработка данных. Визуализацию проводили

на инвертированном флуоресцентном микроскопе Zeiss Axio Imager M1, оборудованном камерой высокого разрешения Axioscam и набором фильтров для красителя BODIPY 493/503 (возбуждение 493 нм, эмиссия 503 нм). Для каждой лунки (концентрации) делали не менее 10–15 непересекающихся полей зрения, захватывая не менее 25 особей на повторяемость. Для исключения артефактов автоматического экспонирования все снимки в рамках одного эксперимента получали с идентичными настройками экспозиции и усиления.

Полученные изображения в формате TIFF анализировали с помощью автоматизированного пайплайна программы CellProfiler, созданного в среде Matlab (MathWorks) с использованием библиотек Image Processing Toolbox. Пайплайн выполнял последовательную обработку: идентификацию и сегментацию отдельных особей на бинарные маски, выделение попиксельно окраски белого цвета, расчет средней интенсивности флуоресценции BODIPY для каждой нематоды.

Все количественные данные представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM) для n независимых биологических повторностей. Нормальность распределения проверяли тестом Шапиро-Уилка. Для сравнения нескольких групп (различные концентрации одного соединения с контролем) применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с последующим апостериорным тестом Бонферрони для множественных сравнений с контрольной группой. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все статистические расчеты выполняли в программе GraphPad Prism 6.

Результаты

Оценка влияния подсластителей на накопление нейтральных липидов в *C. elegans*. Пятидневная инкубация нематод с различными подсластителями привела к выраженным и статистически значимым изменениям в накоплении нейтральных липидов, визуализированных с помощью флуоресцентного красителя BODIPY 493/503. Как показано на **рис. 1**, сахароза вызывала дозозависимое увеличение интенсивности флуоресценции, что свидетельствует о прогрессирующем накоплении липидов в кишечнике нематод. Эффект был наиболее выражен при концентрациях 0,5 и 1,0 мг/мл, где средняя интенсивность флуоресценции достигла значений $0,5271 \pm 0,01942$ и $0,5950 \pm 0,01570$ соответственно, что достоверно ($p < 0,0001$) превышало уровень контрольной группы ($0,4032 \pm 0,01646$).

В отличие от сахарозы, разработанный сахарозаменитель (SS) и стевия продемонстрировали проти-

воположный эффект. Оба соединения вызывали дозозависимое снижение интенсивности флуоресценции BODIPY по сравнению с контролем (**рис. 1**). При эквивалентной концентрации 0,5 мг/мл средняя интенсивность флуоресценции в группе SS составила $0,2339 \pm 0,01796$, а в группе стевии – $0,2578 \pm 0,01823$. Различия между SS и стевией при этой концентрации не были статистически значимыми, однако оба значения были достоверно ниже ($p < 0,001$) как показателей контрольной группы, так и группы, получавшей сахарозу в той же концентрации.

Исследование синергетического эффекта с метформином. Для дальнейшего изучения метаболических свойств разработанного сахарозаменителя была оценена его комбинация с метформином – препаратом с известным положительным влиянием на липидный обмен. Как представлено в **таблице 1** и на рисунке 2, совместное применение сахарозаменителя в концентрации 0,5 мг/мл и метформина в концентрации 10 μ M привело к наиболее выраженному снижению накопления липидов.

Средняя интенсивность флуоресценции в группе комбинированного воздействия составила $0,1114 \pm 0,008247$. Данный показатель оказался достоверно ниже ($p < 0,01$) не только контрольных значений, но и результатов, полученных при изолированном применении эквивалентных доз сахарозаменителя ($0,2339 \pm 0,01796$) или метформина ($0,2559 \pm 0,01034$). Это указывает на наличие синергетического взаимодействия между компонентами разработанного сахарозаменителя и метформином в контексте регуляции липидного обмена.

Дополнительные эксперименты, в которых оценивалось влияние комбинаций метформина (0,1, 1,0, 10 μ M) с фиксированной концентрацией сахарозы или сахарозаменителя (0,5 мг/мл), подтвердили избирательность выявленного синергизма. В то время как метформин умеренно снижал вызванное сахарозой накопление липидов, наиболее выраженный эффект наблюдался именно в комбинации с разработанным сахарозаменителем, причем выраженность ответа зависела от дозы метформина (**рис. 3**).

Статистический анализ. Все представленные данные являются результатом пяти независимых биологических повторностей. Объем выборки (n) в каждой экспериментальной группе составил не менее 46 особей. Статистическая значимость различий между группами определялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с последующим апостериорным тестом Бонферрони для множественных сравнений. На графиках уровень значимости обозначен следующим образом: ns – незначимо ($p > 0,1$), * – $p < 0,1$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$.

Сравнительный тест подсластителей

Sweeteners comparison test

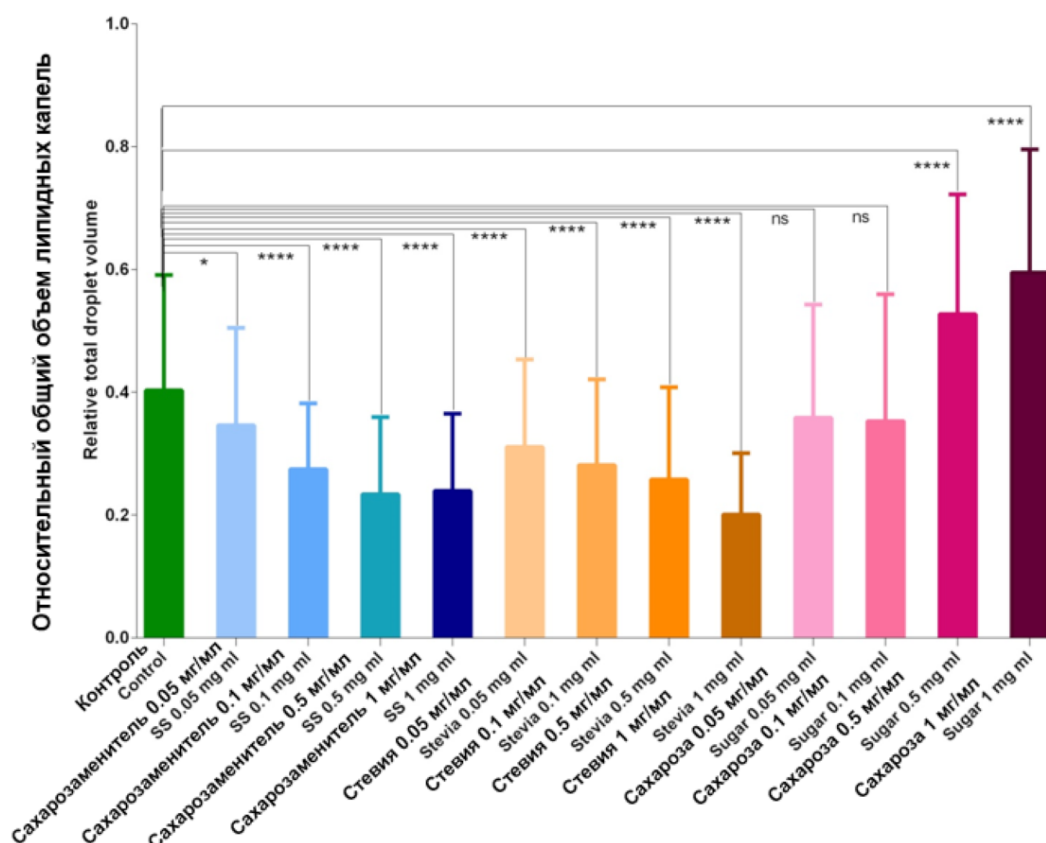


Рис. 1. Средняя интенсивность флуоресценции нематод, окрашенных BODIPY, контрольной группы (Control) и групп потреблявших подсластители (Разработанный сахарозаменитель (SS), Стевия (Stevia), Сахароза (Sugar)) в концентрациях 0,05 мг/мл, 0,1 мг/мл, 0,5 мг/мл, 1 мг/мл.

Fig. 1. Mean fluorescence intensity of BODIPY-stained nematodes in control and sweetener-treated groups (Developed Sweetener (SS), Stevia, Sugar) at concentrations of 0.05 mg/mL, 0.1 mg/mL, 0.5 mg/mL, and 1 mg/mL.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что разработанный сахарозаменитель на основе аминокислот и пребиотика эффективно препятствует накоплению нейтральных липидов в модели *C. elegans*, по своему действию сопоставим со стевией и существенно превосходит сахарозу. Выявленный синергетический эффект с метформинном открывает перспективы для дальнейшего изучения механизмов его влияния на метаболические пути.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что экспериментальный сахарозаменитель на основе

композиции аминокислот и пребиотика эффективно ингибирует накопление нейтральных липидов у *C. elegans*, проявляя активность, сопоставимую с таковой у референсных соединений – стевии (ребаудиозида А) и метформина. Данный эффект достигнут в концентрациях, эквивалентных по сладости сахарозе, которая, в полном соответствии с литературными данными, вызвала выраженное дозозависимое увеличение запасов липидов. Этот контраст подтверждает, что метаболические последствия приема подсластителей критически зависят от их химической природы и не сводятся лишь к калорийности.

Выявленный липопротекторный эффект разработанного сахарозаменителя позволяет рассматривать его

Таблица 1 / Table 1

Влияние тестируемых соединений на накопление нейтральных липидов в *C. elegans* (средняя интенсивность флуоресценции BODIPY 493/503 $\pm$ SEM)

Effect of the tested compounds on neutral lipid accumulation in *C. elegans* (mean BODIPY 493/503 fluorescence intensity $\pm$ SEM)

	Среднее значение интенсивности флуоресценции Mean Fluorescence Intensity	Стандартное отклонение Standard Deviation	Стандартная ошибка Standard Error of the Mean
Контроль Control	0,4032	0,1877	0,01646
Метформин 10 μ M Metformin 10 μ M	0,2559	0,1495	0,01034
Метформин 1 μ M Metformin 1 μ M	0,3155	0,1876	0,02166
Метформин 0.1 μ M Metformin 0.1 μ M	0,3658	0,1784	0,02821
Разработанный сахарозаменитель (SS) 0,05 мг/мл Developed Sweetener (SS) 0.05 mg/mL	0,3461	0,1584	0,01417
Разработанный сахарозаменитель (SS) 0,1 мг/мл Developed Sweetener (SS) 0.1 mg/mL	0,2744	0,1075	0,004957
Разработанный сахарозаменитель (SS) 0,5 мг/мл Developed Sweetener (SS) 0.5 mg/mL	0,2339	0,1257	0,01796
Разработанный сахарозаменитель (SS) 1 мг/мл Developed Sweetener (SS) 1 mg/mL	0,239	0,1262	0,01295
Разработанный сахарозаменитель (SS) 0,5 мг/мл с Метформином 0,1 μ M SS 0.5 mg/mL + Metformin 0.1 μ M	0,2768	0,1008	0,01594
Разработанный сахарозаменитель (SS) 0,5 мг/мл с Метформином 1 μ M SS 0.5 mg/mL + Metformin 1 μ M	0,1884	0,05947	0,008769
Разработанный сахарозаменитель (SS) 0,5 мг/мл с Метформином 10 μ M SS 0.5 mg/mL + Metformin 10 μ M	0,1114	0,05593	0,008247
Стевия (Stevia) 0,05 мг/мл Stevia 0.05 mg/mL	0,3108	0,1423	0,008658
Стевия (Stevia) 0,1 мг/мл Stevia 0.1 mg/mL	0,281	0,1398	0,007079
Стевия (Stevia) 0,5 мг/мл Stevia 0.5 mg/mL	0,2578	0,1503	0,01823
Стевия (Stevia) 1 мг/мл Stevia 1 mg/mL	0,2005	0,1003	0,01018
Сахароза (Sugar) 0,05 мг/мл Sugar 0.05 mg/mL	0,3584	0,1841	0,01941
Сахароза (Sugar) 0,1 мг/мл Sugar 0.1 mg/mL	0,3528	0,2064	0,01502
Сахароза (Sugar) 0,5 мг/мл Sugar 0.5 mg/mL	0,5271	0,1951	0,01942
Сахароза (Sugar) 1 мг/мл Sugar 1 mg/mL	0,595	0,2004	0,0157
Сахароза 0,5 мг/мл с Метформином (Sugar Metf) 0,1 μ M Sugar 0.5 mg/mL + Metformin 0.1 μ M	0,2799	0,09393	0,01255
Сахароза 0,5 мг/мл с Метформином (Sugar Metf) 1 μ M Sugar 0.5 mg/mL + Metformin 1 μ M	0,2724	0,1162	0,02739
Сахароза 0,5 мг/мл с Метформином (Sugar Metf) 10 μ M Sugar 0.5 mg/mL + Metformin 10 μ M	0,2295	0,06122	0,009027

Результаты теста композиций с Метформинном Metformin composition test

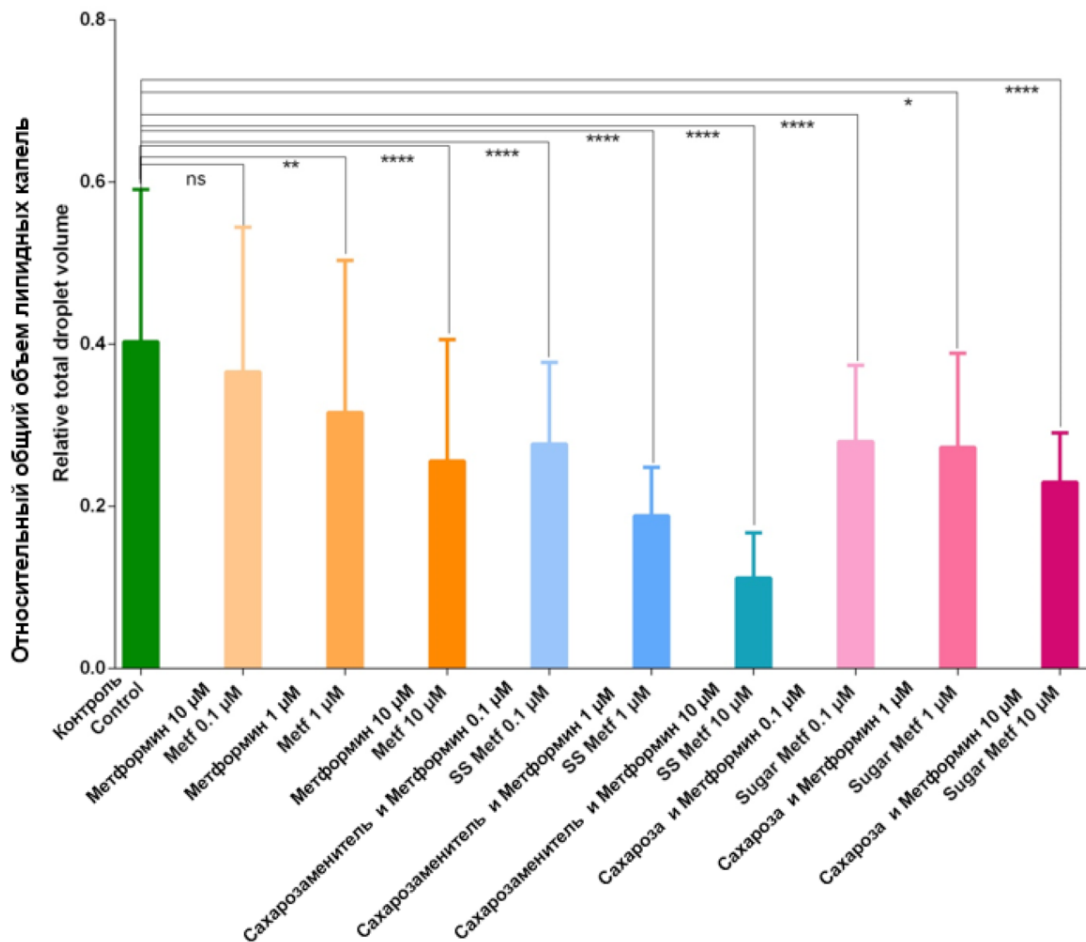


Рис. 2. Средняя интенсивность флуоресценции нематод, окрашенных BODIPY, контрольной группы (Control) и групп, потреблявших метформин (Metf) и его композицию с сахаром (Sugar) 0,5 мг/мл и сахарозаменителем (SS) 0,5 мг/мл в концентрациях метформина 0,1 µM, 1 µM, 10 µM.

Fig. 2. Mean fluorescence intensity of BODIPY-stained nematodes in control, metformin (Metf), and metformin-composition groups (Sugar 0.5 mg/mL and SS 0.5 mg/mL) at metformin concentrations of 0.1 µM, 1 µM, and 10 µM.

в ряду перспективных пищевых ингредиентов, способных не просто заменять сахар, но и модулировать энергетический гомеостаз. Полученные данные согласуются с современными представлениями о том, что различные подсластители могут оказывать диаметрально противоположное влияние на липидный метаболизм, что обусловлено их взаимодействием с консервативными сигнальными путями. Например, в то время как ацесульфам калия, цикламат калия и сахаринат натрия стимулируют ожирение у *C. elegans* [19], другие соединения, такие

как неотам, демонстрируют жироснижающее действие [20]. Таким образом, наша разработка попадает в категорию веществ с потенциально благоприятным метаболическим профилем.

Наиболее значимым результатом работы является выявление синергического взаимодействия между сахарозаменителем и метформинном, что указывает на возможность их влияния на взаимосвязанные молекулярные мишени [21]. Ведущей гипотезой, объясняющей этот эффект, является кооперативная модуляция

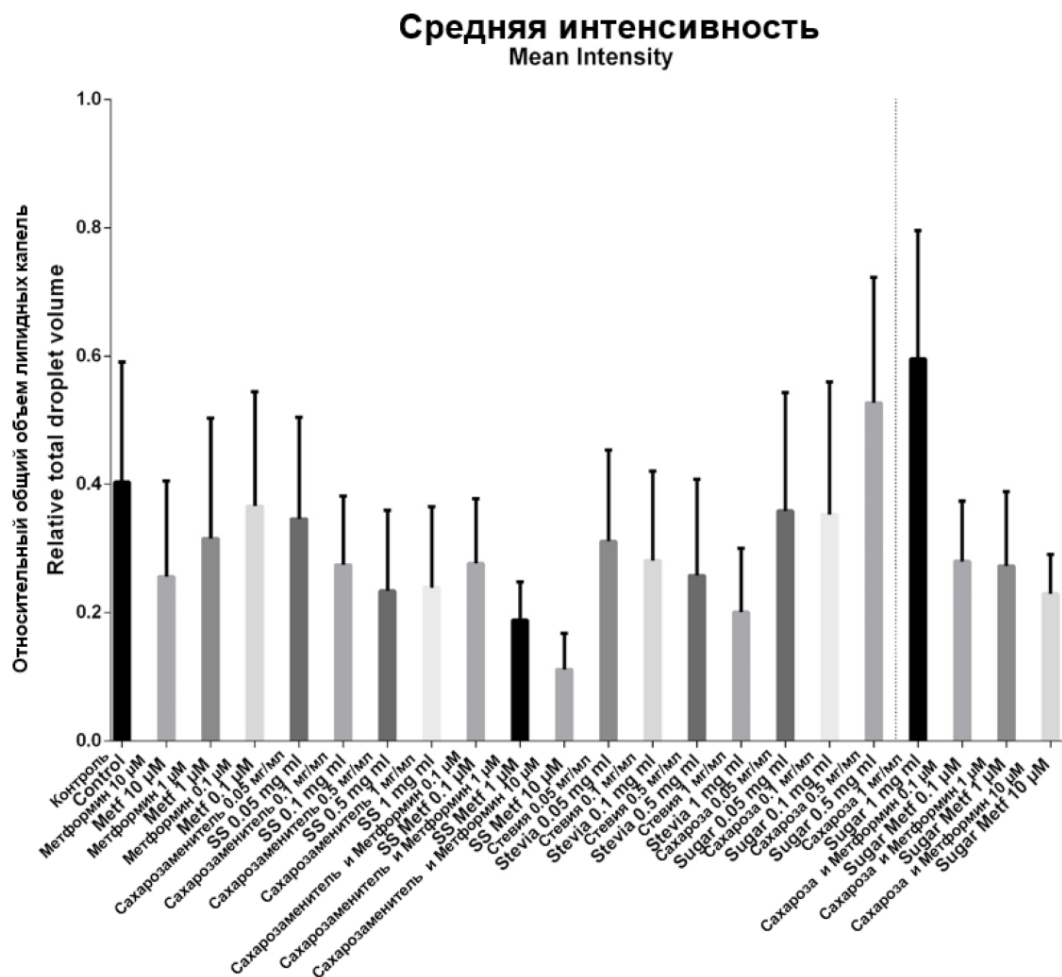


Рис. 3. Средняя интенсивность флуоресценции нематод, окрашенных BODIPY, всех тестируемых соединений.

Fig. 3. Mean BODIPY fluorescence intensity for all tested compounds across all experimental groups.

ключевых регуляторов клеточного энергетического баланса – AMPK (АМФ-активируемой протеинкиназы) и сигнального пути mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих) [22]. Метформин, как известно, активирует AMPK и ингибирует mTOR через лизосомальный путь v-ATPase-Ragulator, что способствует катаболическим процессам и продлению жизни [23]. В свою очередь, натуральный подсластитель ребаудиозид А также проявляет благоприятные эффекты, снижая активность TOR-сигнального пути и уменьшая накопление специфических липидов, таких как фосфатидные кислоты, которые являются активаторами mTORC1 [24, 25]. Можно предположить, что аминокислотный состав нашего сахарозаменителя также способен оказывать модулирующее действие на эти консервативные пути, создавая основу для синергизма с метформином. Дополнительным

механизмом может служить влияние на биосинтез эфирных липидов, который, как было недавно показано, необходим для опосредованного бигуанидами (к которым относится метформин) продления жизни у *C. elegans*. Встраивание эфирных липидов в клеточные мембраны может влиять на текучесть мембран и передачу сигналов, включая активацию транскрипционного фактора SKN-1/Nrf, что в итоге усиливает клеточную стрессоустойчивость и улучшает метаболический профиль [26]. Механизм липотропного действия разработанного сахарозаменителя, вероятно, опосредован активацией ключевых регуляторов энергетического гомеостаза – рецепторов PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) [27]. С биофизической точки зрения аминокислотные компоненты могут напрямую влиять на лиганд-зависимую активацию этих ядерных рецепторов. Патопфизио-

логическая значимость эффекта связана с тем, что активация PPAR- α стимулирует окисление жирных кислот в печени и мышцах, а модуляция PPAR- γ улучшает чувствительность к инсулину и нормализует адипогенез [28]. Пребиотический компонент может потенцировать этот эффект через продукцию кишечной микробиотой короткоцепочечных жирных кислот (бутирата, пропионата), являющихся естественными лигандами PPAR [28]. Таким образом, сахарозаменитель действует как многоцелевой модулятор транскрипционных программ, смещающих метаболизм от запасаания липидов к их утилизации.

Выбор организма *Caenorhabditis elegans* в качестве модельного для данного исследования является высококоррелевантным. Основные метаболические пути, включая биосинтез, деградацию и регуляцию накопления липидов, высоко консервативны у нематод и млекопитающих. Кишечник *C. elegans* служит главным органом для накопления триацилглицеридов в липидных каплях, функционально аналогичных адипоцитам, что делает эту модель идеальной для скрининга влияния нутриентов и ксенобиотиков на развитие ожирения [29]. Используемый в работе метод флуоресцентного окрашивания BODIPY 493/503 является стандартным, высокочувствительным и количественным подходом для визуализации нейтральных липидов *in vivo*. Таким образом, полученные нами данные не только подтверждают адекватность выбранной модели и методов, но и вписываются в современный тренд использования *C. elegans* для предиктивной оценки метаболических эффектов пищевых добавок.

В заключение, представленные результаты убедительно свидетельствуют о том, что разработанный аминокислотный сахарозаменитель обладает выраженным липопротекторным действием *in vivo*. Его эффективность сопоставима с действием стевии, а выявленный синергизм с метформином открывает новые перспективы для создания комбинированных подходов к диетической профилактике метаболического синдрома. Для полного выяснения молекулярных механизмов действия необходимы дальнейшие исследования, включая транскриптомный и липидный анализ, а также изучение влияния на конкретные сигнальные каскады, такие как AMPK/SKN-1 и mTOR. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейшей разработки данного продукта как функционального пищевого ингредиента, направленного на коррекцию нарушений липидного обмена.

Выводы

1. Разработанный сахарозаменитель на основе аминокислот и пребиотика оказывает выраженное ли-

потропное действие в эксперименте *in vivo* на модели *C. elegans*, достоверно снижая накопление липидов в сравнении с контролем сахарозы. С биологической точки зрения этот эффект может быть связан с модуляцией текучести и проницаемости клеточных мембран, а также с оптимизацией работы мембраносвязанных ферментов, участвующих в β -окислении жирных кислот.

2. Выявлен синергетический эффект комбинации сахарозаменителя с метформином, приводящий к почти пятикратному (4,73 раза) снижению липидного накопления. Это указывает на возможное патофизиологическое взаимодействие на уровне ключевых метаболических путей: инсулиновой сигнализации (AMPK) и регуляции митохондриального биогенеза, что открывает перспективы для комбинированной коррекции метаболического синдрома.
3. Полученные данные свидетельствуют, что экспериментальный сахарозаменитель выступает не как пассивный заменитель сахарозы, а как активный функциональный ингредиент. Его действие направлено на основные звенья патогенеза алиментарного ожирения: нарушение липидного гомеостаза и энергетического метаболизма, что обосновывает его применение для нутритивной профилактики метаболических нарушений.
4. Механизм действия сахарозаменителя, вероятно, носит комплексный характер, сочетая прямое метаболическое влияние (в качестве альтернативного субстрата) и пребиотическое опосредованное действие через модуляцию микробиоты. С биологических позиций это может приводить к изменению продукции микробных метаболитов (короткоцепочечных жирных кислот), влияющих на энергетический баланс и воспалительный фон организма-хозяина – ключевые компоненты патофизиологии ожирения.

Перспективы дальнейших исследований должны быть направлены на детальное изучение молекулярных мишеней сахарозаменителя, включая его влияние на экспрессию генов семейства PPAR, ключевых ферментов липогенеза и гликолиза. Для полной патофизиологической валидации необходимы исследования на более сложных, в том числе на млекопитающих, моделях инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Биологические методы (калориметрия, спектроскопия) помогут охарактеризовать его взаимодействие с клеточными мембранами и рецепторами.

Литература (п.п. 1–2; 4–16; 18–29 см. References)

3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О сахаре в продуктах питания: рекомендации гражданам. 2025. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/recommendations/details.php?ELEMENT_ID=15459 (дата обращения: 14.01.2026)
17. 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): 134–43. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.134-143>

References

1. Freeman A.M., Acevedo L.A., Pennings N. *Insulin Resistance*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. PMID: 29939616
2. World Health Organization. *Guideline: Sugars intake for adults and children*. Geneva: WHO; 2015. URL: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/4be74f01-de93-4596-bbd1-02a97afb1221/content> (accessed: 14.01.2026)
3. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. On sugar in food products: recommendations for citizens URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/recommendations/details.php?ELEMENT_ID=15459 (accessed: 14.01.2026) (In Russian)
4. World Health Organization. *Obesity and overweight: Fact sheet* 2025. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed: 14.01.2026)
5. World Obesity Federation. *World Obesity Atlas* 2025. London: World Obesity Federation; 2025. URL: <https://data.worldobesity.org/publications/world-obesity-atlas-2025-v6.pdf> (accessed: 14.01.2026)
6. Hong Q.Y., Huang Y., Yang J. et al. Food sweeteners: Angels or clowns for human health? *Current Research in Food Science*. 2025; 10: 101032. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2025.101032>
7. Suez J., Cohen Y., Valdés-Mas R. et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell*. 2022; 185(18): 3307–28.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.016>
8. Begum R.F., Nirenjen S., Rushendran R. et al. Exploring the impact of artificial sweeteners on diabetes management and glycemic control. *Frontiers in nutrition*. 2025; 12: 1587690. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1587690>
9. Kossiva L., Kakleas K., Christodouli F. et al. Chronic Use of Artificial Sweeteners: Pros and Cons. *Nutrients*. 2024; 16(18): 3162. <https://doi.org/10.3390/nu16183162>
10. van der Sman R.G.M., van den Hoek I.A.F., Renzetti S. Amino acids, polyols and soluble fibres as sugar replacers in bakery applications. *Food Hydrocolloids*. 2020; 109: 106113. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106113>
11. Watts J.L., Ristow M. Lipid and Carbohydrate Metabolism in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 2017; 207(2): 413–46. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.300106>
12. Schmökel V., Memar N., Wiekenberg A. et al. Genetics of Lipid-Storage Management in *Caenorhabditis elegans* Embryos. *Genetics*. 2016; 202(3): 1071–83. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.179127>
13. Wei X.L., Tao M.H., Li R.H. et al. Metformin and Adipose Tissue: A Multifaceted Regulator in Metabolism, Inflammation, and Regeneration. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2025; 40(4): 523–38. <https://doi.org/10.3803/EnM.2025.2371>
14. Stiernagle T. Maintenance of *C. elegans*. *WormBook: the online review of C. elegans biology*. 2006; 1–11. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.101.1>
15. Porta-de-la-Riva M., Fontrodona L., Villanueva A., Cerón J. Basic *Caenorhabditis elegans* methods: synchronization and observation. *Journal of Visualized Experiments*. 2012; (64): e4019. <https://doi.org/10.3791/4019>
16. 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 Research International*. 2019; 122: 66–76. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.03.028>
17. 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): 134–43. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.134-143> (in Russian)
18. Xu C., Luo J., Yu Y. A fluorescence lifetime-based novel method for accurate lipid quantification of BODIPY vital-stained *C. elegans*. *Journal of lipid research*. 2024; 65(10): 100646. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2024.100646>
19. 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 research international (Ottawa, Ont.)*. 2019; 122: 66–76. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.03.028>
20. Jiang L., Yu Z., Zha Y., Yin D. Obesogenic potentials of environmental artificial sweeteners with disturbances on both lipid metabolism and neural responses. *Science of The Total Environment*. 2024; 919: 170755. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170755>
21. Admasu T.D., Chaithanya Batchu K., Barardo D. et al. Drug Synergy Slows Aging and Improves Healthspan through IGF and SREBP Lipid Signaling. *Developmental cell*. 2018; 47(1): 67–79.e5. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.09.001>
22. Cedillo L., Ahsan F.M., Li S. et al. Ether lipid biosynthesis promotes lifespan extension and enables diverse pro-longevity paradigms in *Caenorhabditis elegans*. *eLife*. 2023; 12: e82210. <https://doi.org/10.7554/eLife.82210>
23. Chen J., Ou Y., Li Y. et al. Metformin extends *C. elegans* lifespan through lysosomal pathway. *eLife*. 2017; 6: e31268. <https://doi.org/10.7554/eLife.31268>
24. 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>

25. Alizade H., Kerachian S., Jabbar K., Soltani B.M. Phosphatidic acid as a cofactor of mTORC1 in platinum-based chemoresistance: Mechanisms and therapeutic potential. *European Journal of Pharmacology*. 2025; 988: 177220. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.177220>
26. Cedillo L., Ahsan F.M., Li S. et al. Ether lipid biosynthesis promotes lifespan extension and enables diverse pro-longevity paradigms in *Caenorhabditis elegans*. *eLife*. 2023; 12: e82210. <https://doi.org/10.7554/eLife.82210>
27. Tayyeb J.Z., Popeijus H.E., van de Sanden J. et al. Effects of Individual Amino Acids on PPAR α Transactivation, mTORC1 Activation, ApoA-I Transcription and pro-ApoA-I Secretion. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(11): 6071. <https://doi.org/10.3390/ijms23116071>
28. Chen B., Guan L., Wu C. et al. Gut Microbiota-Butyrate-PPAR γ Axis Modulates Adipose Regulatory T Cell Population. *Advanced Science*. 2025; 12(20): 2570151. <https://doi.org/10.1002/adv.202570151>
29. Watts J.L., Ristow M. Lipid and Carbohydrate Metabolism in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 2017; 207(2): 413–46. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.300106>

Информация об авторах:

Будаева Мария Вячеславовна, аспирантка физтех-школы биологической и медицинской физики МФТИ, Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)

Мелерзанов Александр Викторович, канд. мед. наук, доцент, зам. директора Института биофизики будущего МФТИ, Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)

Нуждин Александр Юрьевич, магистрант физтех-школы биологической и медицинской физики МФТИ, Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)

Марушч Елена Ивановна, вед. научн. сотрудник, канд. биол. наук, Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)