DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-131-142

Систематический анализ исследований лактитола

Громова О. А.[1, 2], Торшин И. Ю.[1, 2], Максимов В. А.[3], Громов А. Н.[1, 2], Рудаков К. В.[1, 2]

[1] ФИЦ ИУ РАН, Институт фармакоинформатики, Москва, Россия

[2] Центра хранения и анализа больших данных (ЦХАБД), МГУ, Москва, Россия

[3] ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Systematic analysis of lactitol studies

O. A. Gromova[1, 2], I. Yu. Torshin[1, 2], V. A. Maximov[3], A. N. Gromov[1, 2], K. V. Rudakov[1, 2]

[1] FRC CSC RAS, Institute of Pharmacoinformatics, Moscow, Russia

[2] Big Data Storage and Analysis Center (CCHD), Moscow State University, Moscow, Russia

[3] Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya st., Moscow, 125993, Russia

Для цитирования: Громова О. А., Торшин И. Ю., Максимов В. А., Громов А. Н., Рудаков К. В. Систематический анализ исследований лактитола. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2): 131–142. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-131-142

For citation: Gromova O. A., Torshin I. Yu., Maximov V. A., Gromov A. N., Rudakov K. V. Systematic analysis of lactitol studies. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;162(2): 131–142. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-131-142

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики; *РИНЦ SPIN-код: 6317–9833, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812, ORCID iD https://orcid.org/0000–0002–7663–710X, WOS ID J-4946–2017*

Торшин Иван Юрьевич, к.х.н., с.н.с. Институт Фармакоинформатики; *ScopusAuthorID: 7003300274, РИНЦSPIN-код: 1375–1114, AuthorID: 54104, ORCIDiD0000–0002–2659–7998, WOSID C-7683–2018*

Максимов Валерий Алексеевич, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России, профессор кафедры диетологии и нутрициологии

Громов Андрей Николаевич, инженер-исследователь Институт Фармакоинформатики; *Scopus Author ID: 7102053964, РИНЦ SPIN-код: 8034-7910, AuthorID: 15082, ORCID iD 0000-0001-7507-191X, WOS ID C-7476-2018*

Рудаков Константин Владимирович, академик РАН, зам. директора Федерального Исследовательского Центра Информатика и Управление РАН, зав. кафедрой интеллектуальные системы МФТИ; *Scopus Author ID: 6603540895*

Olga A. Gromova, PhD, Doctor of Medical Sciences, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems; *SPIN-код: 6317–9833, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812 ORCID ID https://orcid.org/0000–0002–7663–710X, WOS ID J-4946–2017*

Ivan Yu. Torshin, PhD in Applied Mathematics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems; *Scopus Author ID: 7003300274, SPIN-code: 1375–1114 AuthorID: 54104, ORCID iD0000–0002–2659–7998, WOS ID C-7683–2018*

Andrey N. Gromov, *SPIN-код: 8034–7910, AuthorID: 15082, ORCID iD0000–0001–7507–191X, WOS ID C-7476–2018*

Konstantin V. Rudakov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientifik Director of the Federal Research Center for Informatics and Management RAS, head. Department of Intellectual Systems MIPT; *SPIN-code: AuthorID: 102, Scopus Author ID: 6603540895*

✉ ***Corresponding author:***
Громова Ольга Алексеевна
Olga A. Gromova
unesco.gromova@gmail.com

Резюме

Лактитол — пребиотический дисахарид, поддерживающий функционирование лакто- и бифидобактерий микробиоты и препятствующий росту патогенной флоры. Результаты транскриптомных и протеомных исследований показали, что лактитол характеризуется уникальными механизмами всасывания и переработки, отличающим его от других пребиотиков. В небольших дозах у детей и взрослых (1…10 г/сут) лактитол проявляет пребиотическое действие; в более высоких дозах (5…50 г/сут) лактитол используется также как осмотическое слабительное. Лактитол усиливает детоксикацию организма (в частности, выведение аммиака и токсичных аминов). Детоксикационный эффект лактитола, отсутствие воздействия лактитола на липидный и гликемический профили крови, отсутствие пищевой непереносимости, редкие побочные эффекты (метеоризм, транзиторная диарея при превышении дозы) делают лактитол важным инструментом в терапии запоров, дисбактериозов, заболеваний печени и печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: пребиотики, запор, дисбактериоз, систематический анализ, лактитол, Экспортал

Summary

Lactitol is a prebiotic disaccharide that supports the functioning of lacto- and bifidobacteria, also inhibits the growth of pathogenic flora. The results of transcriptome and proteomic studies have shown that lactitol is characterized by unique absorption and processing mechanisms in lactobacteriathat distinguish it from other prebiotics. In high doses (5 … 50 g/day) lactiol is used as an osmotic laxative. Lactictol enhances the detoxification of the body (in particular, the excretion of ammonia and toxic amines). The detoxification effect of lactitol, lack of lactitol'seffect on blood lipid and glycemic profiles, lack of food intolerance and rare occurrenceof side effects (flatulence, transient diarrhea when the dose is exceeded) make lactitol an important tool in the treatment of dysbiosis, liver disease and hepatic encephalopathy.

Keywords: prebiotics, dysbiosis, systematic analysis, lactitol, Exportal

Введение

Дисахарид лактитол (4-O-альфа-D-галактопиранозил-D-глюцитол) –пребиотический углеводородный спирт, близкий по структуре к молочному сахару (лактозе). Лактитол стимулирует рост полезной микрофлоры, в том числе бифидо- и лактобактерий, а продуктами его метаболизма являются короткоцепочечные жирные кислоты (в первую очередь, ацетат и бутират), которые также проявляют пребиотические свойства. По сравнению с лактулозой, еще одним производным лактозы, лактитол обладает значительно меньшей выраженностью побочных эффектов (метеоризм, вздутие живота) [1]. Лактитол применяют не только как пребиотик и осмотическое слабительное, но и как сахарозаменитель в низкокалорийных и антидиабетических продуктах питания, в т.ч. детских [2]. В высоких дозах лактитол используется как осмотическое слабительное (группа A06AD по ATX; A06AD12 – лактитол). Как пребиотик и слабительное лактитол, в силу более позднего внедрения в широкую клиническую практику, менее распространен в мире по сравнению с лактулозой. В медицинских целях лактитол более всего применяется в странах Европы и Азии (Испания, Франция, Италия, Индия, Бразилия и др.); в странах северной Америки лактитол широко применяется в пищевой промышленности.

В базе данных PUBMED представлено 305 ссылок на научные исследования лактитола. Анализ данного массива литературы позволил получить систематическое обобщение опыта экспериментальных и клинических исследований лактитола, сформулировать научно-обоснованное представление о молекулярных механизмах действия препарата и о его известных фармакологических особенностях. В качестве осмотического слабительного лактитол имеет уровень достоверности (А). В рамках проведения настоящей работы мы осуществили компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов искусственного интеллекта, развиваемых в рамках топологического [3–5] и метрического подходов [6–8] к задачам распознавания/классификации.

Результаты и обсуждение

В качестве контрольной выборки публикаций использовались 300 случайно выбранных публикаций из 8917 ссылок, найденных по запросу "Disaccharides/*therapeuticuse [MeSHTerms] NOT lactitol NOT lactulose" в базе данных PUBMED. В результате проведенного анализа текстов комбинаторными и метрическими методами [9] были отобраны наиболее информативные ключевые слова, описывающие характерные отличия лактитола от других дисахаридов(Таблица 1).

Анализ полученного списка наиболее информативных ключевых слов (Таблица 1) показал, что в описаниях результатов исследований лактитола достоверно чаще встречаются ключевые слова, ассоциированные с дисбиотическими расстройствами различных органов (толстый кишечник, тонкий кишечник, полость рта – зубной налет и др.), циррозом печени ипеченочной энцефалопатией. Лактитол – один из полиолов-пребиотиков, поддерживающий рост пробиотических лакто- и бифидобактерий *в* желудочно-кишечном транзите. Пребиотическая поддержка лактитолом роста здоровой кишечной флоры способствует улучшению кишечной абсорбции нутриентов, устранению диареи (в т.ч. вызванной приёмом антибиотиков), снижению синтеза и ускорению выведения нейротоксического аммония (что важно для терапии печеночной энцефалопатии). В повышенных дозах лактитол используется как осмотическое слабительное и показал высокую эффективность в терапии запоров. Основным побочным эффектом лактитола является дозозависимый метеоризм. Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам МКБ-10 позволил выделить особенности патологий, ассоциированных с применением терапии препаратами лактитола (Таблица 2).

Перечисленные в Таблице 2 патологии могут быть подразделены на 4 основные группы (Рис. 1), при которых целесообразно назначение лактитола:

- Патологии печени (K71.1 Токсическое поражение печени с печеночным некрозом, K72.1 Хроническая печеночная недостаточность, K74 Фиброз и цирроз печени);
- Энцефалопатии(I67.8 Другие уточненные поражения сосудов мозга, G92 Токсическая энцефалопатия, I67.4 Гипертензивная энцефалопатия);

Ключевое слово (англ.)	Ключевое слово (рус.)	v_1	v_2	$D_{инф}$	α
Sugaralcohols	Сахарные спирты (полиолы)	0.630	0.007	187.9	3
Hepaticencephalopathy	Печеночная энцефалопатия	0.223	0.000	67.0	10
Ammonia	Аммоний	0.123	0.000	37.0	27
Bacteria	Бактерии	0.113	0.017	30.7	31
Cirrhosis	Цирроз	0.090	0.000	27.0	45
Colon	Толстый кишечник	0.087	0.000	26.0	47
Cathartics	Слабительные	0.087	0.000	26.0	50
Intestinalabsorption	Кишечная абсорбция	0.090	0.020	22.4	64
Lactobacillus	Лактобациллы	0.077	0.007	21.8	71
Constipation	Запор	0.070	0.003	20.5	80
Flora	Флора (ЖКТ)	0.063	0.000	19.0	95
Laxative	Слабительное	0.063	0.000	19.0	96
Smallintestine	Тонкий кишечник	0.057	0.007	15.8	118
Diarrhea	Диарея	0.050	0.007	13.7	142
Flatulence	Метеоризм	0.043	0.000	13.0	153
Probiotics	Пробиотики	0.050	0.010	12.8	162
Antibiotics	Антибиотики	0.047	0.007	12.7	168
Gastrointestinaltransit	Желудочно-кишечный транзит	0.040	0.000	12.0	188
Prebiotics	Пребиотики	0.040	0.007	10.6	239
Bifidobacterium	Бифидобактерии	0.040	0.007	10.6	244
Bowelmovements	Испражнения	0.037	0.003	10.4	251
Breathtests	Тесты дыхания	0.037	0.007	9.6	291
Dentalplaque	Зубной налет (кариес)	0.023	0.000	7.0	541
Waterconsumption	Потребление воды	0.027	0.007	6.4	577

Таблица 1.
Ключевые слова, достоверно ассоциированные с характерными отличиями лактитола от других дисахаридов. v_1, v_2 – частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов K_1 (абстракты по исследуемой теме) и в выборке абстрактов K_2 (контрольная выборка абстрактов), $D_{инф}$ – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2; α – ранг информативности (порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям $D_{инф}$). Порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$.

Код	Диагноз МКБ-10	N1	N2	О.Ш.
K71.1	Токсическое поражение печени с печеночным некрозом	432	104	4.20
K72.1	Хроническая печеночная недостаточность	333	58	5.78
A04	Другие бактериальные кишечные инфекции	236	55	4.31
K50.0	Болезнь Крона тонкой кишки	234	68	3.45
B19.9	Неуточненный вирусный гепатит без печеночной комы	341	27	12.67
I67.8	Другие уточненные поражения сосудов мозга	348	15	23.08
G92	Токсическая энцефалопатия	333	1	259.94
I67.4	Гипертензивная энцефалопатия	332	6	53.47
K74	Фиброз и цирроз печени	181	82	2.21
P91.6	Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденного	330	2	145.58
K90	Нарушения всасывания в кишечнике	173	33	5.23
K59	Другие функциональные кишечные нарушения	161	28	5.73
E73	Непереносимость лактозы	146	42	3.47
K59.0	Запор	161	8	19.56
J15	Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках	68	26	2.60
E70	Нарушения обмена ароматических аминокислот	48	5	9.13
K59.1	Функциональная диарея	66	14	4.65
R14	Метеоризм и родственные состояния	24	1	18.71
E58	Алиментарная недостаточность кальция	53	22	2.39
K05.0	Острый гингивит	26	2	11.45
E61.2	Недостаточность магния	12	1	9.47

Таблица 2.
Особенности патологий, достоверно ассоциированных с необходимостью применения терапии препаратами лактитола. N1, число исследований по лактитолу; N2, число исследований в контроле; О.Ш., отношение шансов (лактитол по сравнению с контролем). Диагнозы упорядочены по убыванию числа N1. Все описанные отличия были статистически достоверными ($P<10^{-5}$ по критерию χ2).

- Расстройства ЖКТ(A04 Другие бактериальные кишечные инфекции, K59 Другие функциональные кишечные нарушения, K59.0 Запор, K59.1 Функциональная диарея, R14 Метеоризм и родственные состояния);
- Нарушения всасывания нутриентов (K90 Нарушения всасывания в кишечнике, E73 Непереносимость лактозы, E58 Алиментарная недостаточность кальция, E61.2 Недостаточность магния).

Совместный анализ ключевых слов (Таблица 1) и ассоциированных диагнозов (Таблица 2) позволил систематизировать молекулярно-физиологические основы действия лактитола (результаты постгеномных исследований лактитола и других олигосахаридов, метаболический и антиаммонийный эффекты лактитола), токсикологические исследования лактитола, дозозависимость клинических эффектов лактитола, важность применения лактитола при патологиях печени и печеночной энцефалопатии, устранения дисбактериоза. Перечисленные направления исследований лактитола последовательно рассмотрены в последующих разделах.

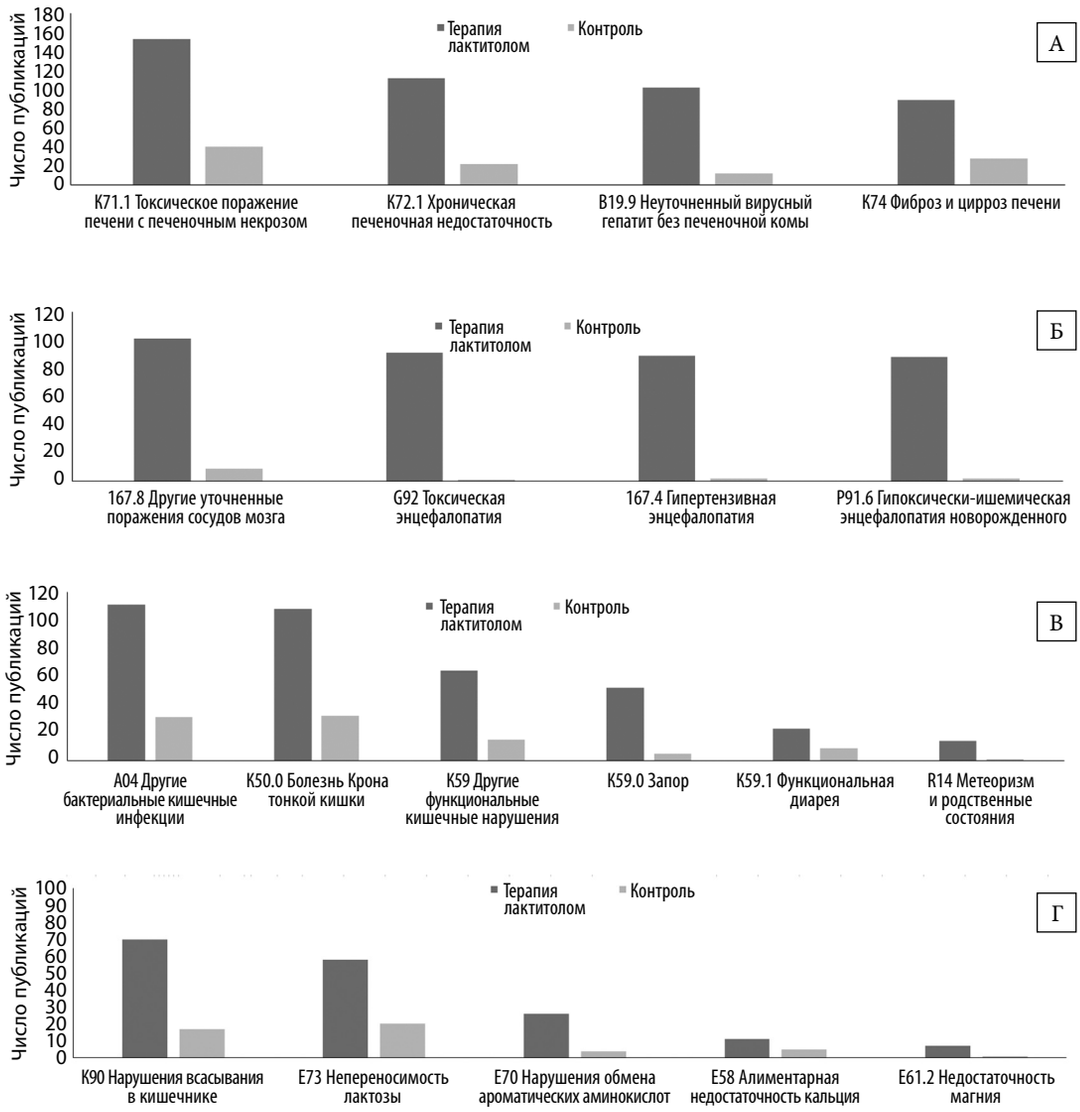


Рисунок 1.
Патологии, достоверно ассоциированные с необходимостью применения препаратов лактитола. (А) Патологии печени. (Б) Энцефалопатии. (В) Расстройства ЖКТ. (Г) Нарушения всасывания нутриентов. Контрольная выборка публикаций описана ранее (см. текст статьи).

Молекулярно-физиологические основы действия лактитола: результаты постгеномных исследований лактитола, лактулозы и других олигосахаридов

В некоторых доказательных работах по лактитолу встречаются утверждения вроде «лактитол и лактулоза не отличаются по эффективности». Однако, данные микробиологических, биохимических, постгеномных исследований показывают, что лактулоза и лактитол несопоставимы по своему воздействию на микрофлору кишечника, его метаболизм и др.

Например, в одном из клинических исследований здоровые добровольцы (n=36) получали лактулозу или лактитол (20 г/сут), после чего проводили анализ различных биохимических маркёров. По сравнению с лактулозой, лактитол существенно снижал активность некоторых про-канцерогенных ферментов (азоредуктаза, 7-альфа-дегидроксилаза, бета-глюкуронидаза, нитроредуктаза и уреаза), повышал уровни короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях, повышал pH и влажность фекалий, и снижал содержание таких про-канцерогенных соединений, как фенол, крезол, индол и скатол [10]. Сопоставимые результаты были получены при исследовании пациентов с циррозом печени и печеночной энцефалопатией [11].

Дифференциальный транскриптомный анализ *Lactobacillusacidophilus NCFM* по отношению к 11 пребиотическим соединениям показал, что всасывание различных сахаридов-пребиотиков опосредовано различными транспортными каналами. Фосфоенолпируват-зависимые сахаросодержащие фосфотрансферазные системы (PTS) активировались преимущественно ди- и трисахаридами (целлобиоза, изомальтоза, изомальтулоза, паноза и гентиобиоза). Транспортёры АТФ-связывающей кассеты (ABC-транспортёры) активировались рафинозой, полидекстрозой и стахиозой. Белок-транспортёр галактозид-пентоза гексуронидпермеаза (GPH) индуцировался лактитолом и галактоолигосахаридами. Активность этих различных белков-транспортеров сахаридов была ассоциирована с активностью гликозидгидролаз 1, 2, 4, 13, 32, 36, 42 и 65, участвующих в катаболизме глюкозидов и галактозидов [12]. Таким образом, усвоение лактитола лактобациллами характеризуется уникальным молекулярным механизмом.

Дифференциальный протеомный анализ лактобацилл L.acidophilus NCFM, выращенных

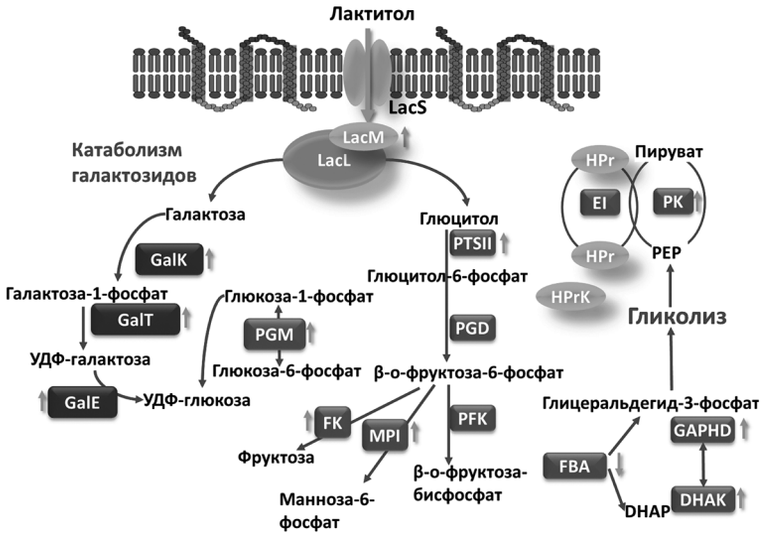


Рисунок 2.
Схематическое изображение взаимодействий белков, участвующих в метаболизме лактитола в лактобактериях (по результатам дифференциальногопротеомного анализа). PEP, фосфоенолпируват; LacS, пермеаза лактозы; LacL, большая субъединица b-галактозидазы; LacM, малая субъединица b-галактозидазы; GalK, галактозинкиназа; GalT, галактозо-1-фосфат-уридилилтрансфераза; GalE, UDP-глюкозо-4-эпимераза; PGM, фосфоглюкомутаза; ФК, фруктокиназа; MPI, маннозо-6-изомераза; PTSII, фосфотрансферазный компонент, специфичный для глюцитола; PGD, 6-фосфоглюконатдегидрогеназа; PFK, фосфофруктокиназа; FBA; фруктоза-бисфосфатальдолаза; GAPDH; глицеральдегид-3-п дегидрогеназа; DHAK; дигидроксиацетонкиназа; PK; пируваткиназа; EI; фермент I; HPr; гистидинсодержащий белок-фосфороноситель; HPrK/P; HPrкиназа/фосфорилаза.

либо на глюкозе, либо на лактитоле, выявил достоверные изменения в экспрессии 32 белков (в 1,6–12,7 раз), характерных для выращивания L.acidophilus NCFM на лактитоле. Эти белки включали бета-галактозидазу, галактокиназу, галактозо-1-фосфат-уридилилтрансферазу и УДФ-глюкозо-4-эпимеразу, которые участвуют в метаболизме лактитола [13] (Рис. 2). Помимо выявления сложных молекулярных механизмов переработки лактитола лактобактериями, данные работы [13] указывают на активацию лактитолом процессов переработки галактозы лактобактериями, что может способствовать лучшему усвоению галактозидов молока.

Молекулярно-физиологические основы действия лактитола: метаболические эффекты

У здоровых мужчин, не страдающих ожирением, метаболический ответ на лактитол и ксилитол (25 г) соответствует меньшему повышению концентрации глюкозы, инсулина и С-пептидов плазме крови по сравнению с приёмом глюкозы (P<0.02). Гликемический индекс глюкозыравен «100», тогда гликемический индекс ксилитола – «+7», алактитола– «–1» [14].

Курс лактитола (2 г/сут, 8 дней) улучшал постпрандиальный гликемический индексу крыс на диете с высоким содержанием жиров. Лактитол также снижал среднюю массу тела, уровни инсулина и триглицеридов [15].

Лактитол используется в пищевой промышленности в качестве подсластителя именно по той причине, что он не провоцирует резистентность к инсулину. В клиническом исследовании, концентрация триглицеридов в сыворотке была ниже после приема шоколада, содержащего полидекстрозу и лактитол вместо глюкозы. Все участники принимали 46 г шоколад, после чего в течение 150 минут брались пробы крови. Шоколад с глюкозой повышал концентрацию глюкозы и инсулина в крови, причем пик концентраций достигалсяуже через 30 минут после приема. В случае шоколада слактитолом таких эффектов не наблюдалось. После приема шоколада с глюкозой уровни триглицеридов существенно нарастали в течение 150 мин, тогда как после приема шоколада с лактитолом повышение триглицеридов было несущественным [16] (Рис. 3), т.е. т лактитол благоприятно влияет на липидный профиль крови.

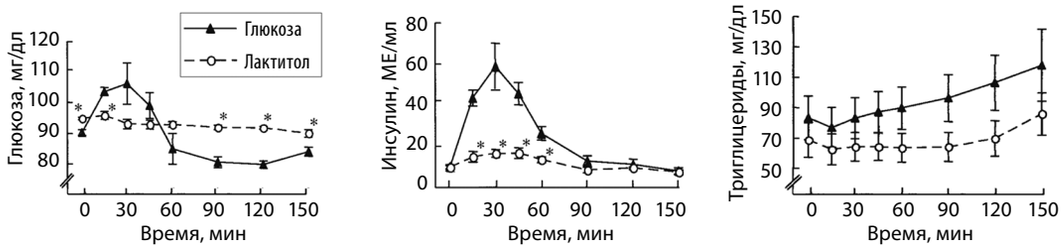


Рисунок 3.
Эффекты приема шоколада с лактитолом и шоколада с глюкозой на уровни глюкозы, инсулина и триглицеридов в крови.

Молекулярно-физиологические основы действия лактитола: антиаммонийный эффект

С клинической точки зрения, лактитол особенно полезен для лечения гипераммонемии. Аммиак и многие другие продукты обмена азота, присутствующие в кишечнике, нейротоксичны и должны обезвреживаться в печени. Повышенные уровни аммиака в крови приводят к появлению психоневрологической

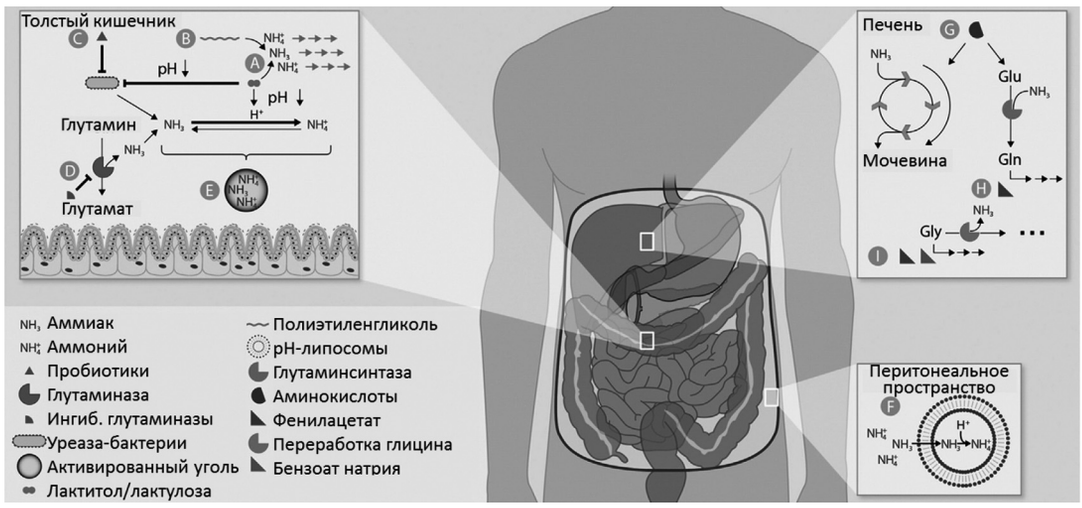


Рисунок 4.
Механизмы действия распространённых «антиаммиачных» препаратов. В кишечнике, слабительное действие дисахаридов лактитола/лактулозы или полиэтиленгликоля приводит к ускоренному выведению аммиака с кишечным транзитом (A, B). Дополнительно, дисахариды подкисляют pH в толстом кишечнике, что увеличивает долю ионизированной (т.е. частично нейтрализованной) формы аммиака, аммония. Дисахариды также ингибируют рост патогенных бактерий, экспрессирующих фермент расщепления мочевины уреазу (C). Синтез аммиака фосфат-активированной глутаминазой энтероцитов осуществляется путём разложения глутамина – процесс, на который воздействуют ингибиторы глутаминазы (D). Микрочастицы активированного угля адсорбируют аммоний и аммиак в просвете кишечника, предотвращая тем самым поглощение аммиака энтероцитами (E).pH-градиентные липосомы ионизируют аммиак в кислотном ядре, тем самым захватывая аммоний (F). В печени аминокислоты и их производные (L-орнитин, L-аргинин, L-аспартат, аминокислоты с разветвленной цепью) поддерживают эндогенную систему детоксикации аммиака (G). Фенилацетат стимулирует элиминацию глутамина и глицина из которых синтезируется аммиак (H).

симптоматики (возбуждение, бред, галлюцинации). Терапия лактитолом снижает выработку и всасывание аммиака в кишечнике и значительно ускоряет его выведение из организма [17] (Рис. 4).

В эксперименте лактитол снижал концентрацию аммиака в крови, ингибируя как выработку, так и абсорбцию аммиака за счет снижения pH в кишечнике и сокращения времени пребывания кишечного транзита в ЖКТ. Лактитол, назначаемый перорально крысам 2 раза в день (3 или 10 г/кг/сут) в течение 7 суток, значительно снижал концентрацию аммония в портальной крови (на 27%…43%), а также снижал содержание аммиака в слепой кишке (на 49…58%) и pH содержимого слепой кишки (от 6,52 до 5,54…5,92). Лактитол ингибировал увеличение концентрации портального аммиака, вызванного подкожным введением ацетата аммония (300 мг/кг) и приводил к укорочению времени пищевого транзита на 29,5% [18].

В эксперименте лактитол подавлял нарушение сознания при печеночной энцефалопатии (ПЭ), вызванной диметилнитрозамином (30 мг/кг, внутрибрюшинно). Лактитол принимался перорально в течение 1 недели, затем в слепую кишку вводили ацетат аммония (500 мг/кг). В контроле (животные с ПЭ без приёма лактитола) введение ацетата аммония вызывало коматозное состояние, определяемое замедлением или уплощением кортикальной ЭЭГ (значительное увеличение дельта (1–3 Гц) -активности и значительное снижение бета (13–25 Гц) -активности) и потерей рефлексов. Лактитол в дозах 3 г/кг/сутки значительно подавлял изменения ЭЭГ и предотвращал потерю рефлексов [19].

При проведении клинико-фармакологической пробы с глутамином (20 г глутамина однократно) у пациентов с циррозом печени лактитол снижал уровень аммиака в крови. Пациенты без явной ПЭ получали глутамин в 100 мл воды, а после приема глутамина пациенты принимали лактитол (по 20 г три раза в день). Аммиак значительно увеличился после нагрузки глутамином (с 83±13 до 164±30 мкг/дл через 30 мин; p=0.006), но не после совместного приёма глутамина и лактитола (от 77±17 до 111±21 мкг/дл; p>0.05). Пик повышения уровня аммиака было значительно ниже при введении лактитола (лактитол – 65±18 мкг/дл, контроль – 127±24 мкг/дл, p=0.008). Лактитол влияет на выработку аммиака в тонком кишечнике за счет ускорения кишечного транзита [20].

Токсикологические исследования лактитола

Установлено, что лактитол не обладает какой-либо мутагенной активностью. Тест на мутацию у бактерий, тест на хромосомную аберрацию с культивируемыми клетками млекопитающих и тесты на мышах показали, что лактитол не приводит ни к увеличению количества аберрантных клеток, ни к увеличению количества микроядерных полихроматических эритроцитов в организме. Эти результаты свидетельствуют о том, что лактитол не обладает мутагенной активностью *in vitro* или *in vivo* [21].

Лактитол характеризуется очень низкой токсичностью. Даже в высоких дозах (10 г/кг) лактитол не влиял на количество живых новорожденных, индекс рождения, внешний вид, массу тела, индекс жизнеспособности, и соотношение полов потомства экспериментальных животных. Лактитол также не оказывал какого-либо неблагоприятного влияния на постнатальное развитие потомства первого и второго поколений (эмоциональность, двигательные способности, способность к обучению и репродукции). Лактитол не влиял на роды и плодовитость животных. Лактитол был полностью безопасен в дозах 0,7 г/кг; доза 2,65 г/кг индуцировала диарею, способствовала уменьшению потребления пищи, незначительно нарушала репродуктивную функцию у беременных животных (подавление прироста массы тела из-за диареи). Доза 10 г/кг вызывала продление периода беременности [22].

Подобные эффекты были получены в исследовании на белых кроликах. Приём лактитола в дозах менее 0,75 г/кг никак не влиял на репродуктивную функцию крольчих; в дозах менее 4,5 г/кг приём лактитола не сказывался на развитии плодов [23].

Изучение токсичности однократной высокой дозы лактитола у собак показало, что лактитол не влияет на выживаемость, потребление пищи и воды, прирост массы тела или ткани и органы. Самцам гончих давали лактитол в дозах 7,5, 15,0 или 30 г/кг однократно. При приёме лактитола

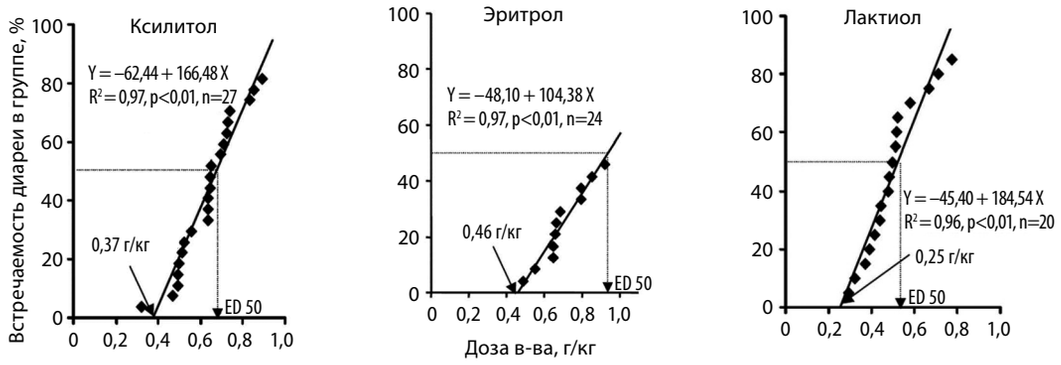


Рисунок 5.
Соотношение между количеством потребляемого ксилитола, эритритола и лактитола и общей частотой возникновения диареи у здоровых добровольцев. ED50 – точка, в которой половина пациентов страдает диареей.

в столь высоких дозах в течение 30 минут у собак развивалась рвота. Через 3–5 часов диарея наблюдалась только при приёме лактитола в дозах 15 и 30 г/кг [24].

О дозозависимости эффектов лактитола в клинических исследованиях

Клиническая практика показывает, что пребиотические эффекты лактитола у детей и взрослых проявляются уже при достаточно низких дозах (1…10 г/сут). В более высоких дозах (10…50 г/сут) лактитол используется еще и как осмотическое слабительное; типичной дозировкой для этого назначения у детей является 5 г/сут, у взрослых – 20 г/сут. При назначении лактитола важно знать пороговую дозу, которая не приводит к транзиторной диарее. Такие оценки были получены в ряде клинических исследований.

В клиническом исследовании здоровых добровольцев (n=43, женщины в возрасте 20,5±2,1 года, вес 51,3±5,1 кг) максимально допустимая доза лактозы, не вызывающая транзиторную диарею, составила 0,72 г/кг, лактитола – 0,36 г/кг. Уровни глюкозы и инсулина в сыворотке не повышались после приема 10 и 30 г лактозы или лактитола [25]. Анализ дозовых порогов возникновения транзиторной диареи при приёме ксилита, эритрита и лактитола у молодых людей (n=55) включил пероральные дозы 10, 20, 30, 40 и 50 г. Сахариды принимали в 150 мл воды через 2–3 ч после еды. Высшая доза ксилита, не приводящая к диарее, составила 0,37…0,42 г/кг, лактитола – 0,25…0,34 г/кг, эритрита – 0,46…0,68 г/кг [26] (Рис. 5).

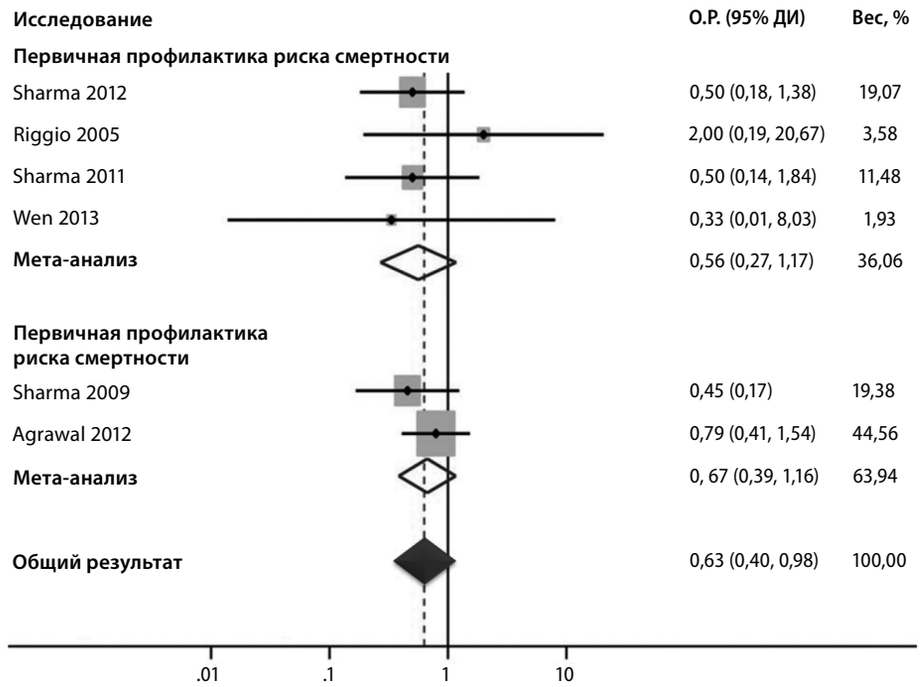
Слабительный эффект лактитола зависит от состояния индивидуального пациента и от используемой дозы лактитола. Так в инструкции по применению препарата Экспортал (единственного зарегистрированного в России лекарственного препарата лактитола) указано, что для лечения запора у взрослых применяется доза 20 грамм в сутки, однако, в ряде случаев для достижения эффекта достаточно половинной дозы препарата (10 грамм). В то же время, у некоторых пациентов для достижения слабительного эффекта требуется назначение дозы лактитола в 40 гр/сут [27]. При печеночной энцефалопатии дозу лактитола, которая должна вызывать два «мягких» стула в сутки, подбирают строго индивидуально в широких пределах в зависимости от массы тела пациента. Например, доза для пациента массой 70 кг с печеночной энцефалопатией или гипераммониемией может составить 35–49 грамм в сутки, разделенных на три разовые дозы.

Лактитол, патологии печени и печеночная энцефалопатия

Приём лактитола (15–45 г/сут, 3 нед.) улучшал состояние микрофлоры кишечника у пациентов с хроническим вирусным гепатитом (n=60) и снижал уровни липополисахаридного (ЛПС) эндотоксина в плазме. Это косвенно свидетельствует о восстановлении барьерной функции кишечника у пациентов, принимающих лактитол, поскольку именно эта функция кишечной стенки предотвращает избыточное поступление ЛПС эндотоксина из кишечника в кровь. В группе лактитола содержание бифидобактерий увеличилось (от 9,11±1,60 до 10.04±1,26 10(9) КОЕ/г, p<0.01), также как и количество лактобактерий (от 4,18±3,13 до 5,29±3,18 10(9) КОЕ/г, p<0.01). Количество клостридий (C.perfringens) уменьшилось от 7,85±1,80 до 5,40±2,89 (p<0.001) параллельно снижению уровней ЛПС-эндотоксина в плазме (от 72,89 нг/л до 33,33 нг/л) в группе лактитола и, в значительно меньшей мере, в контроле (от 66,00 нг/л до 51,07 нг/л) [28]. Следует подчеркнуть, что избыточное поступление ЛПС в кровь считается важным патогенетическим фактором развития хронического воспаления, инсулинорезистентности, патологий печени, атопических поражений кожи и др.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – распространенное осложнение цирроза печени, которое может проявляться широким спектром нервно-психических нарушений. Механизмы патогенеза ПЭ включают избыточный синтез/накопление аммиака, хроническое воспаление, токсическое воздействие бензодиазепиноподобных соединений и др. Эффективным способом лечения ПЭ является применение лактулозы и лактитола [29].

Рисунок 6.
Метаанализ профилактических эффектов лактитола/лактулозы на риск смертности пациентов с ПЭ.



Рандомизированное исследование пациентов с ПЭ (n=41) показало, что эффект лактитола (66,3±36,4 г, 5 дней) превосходит эффект лактулозы. Лактитол более приемлем для пациентов из-за лучшей органолептики и меньшего риска побочных эффектов. В группе лактитола отмечено достоверное($p<0.05$) снижение уровня аммиака в крови (–90 мкг/мл), нарушений ЭЭГ (–1,8 баллов), балла по тесту на запоминание чисел (–1,1 баллов), астериксиса (печеночного тремора,-1,0 баллов), балла оценки психического статуса (–2,2 баллов) и индекса энцефалопатии (–32,7 балла). Улучшение индекса энцефалопатии было выше в группе с лактитолом, чем в группе с лактулозой (–22,1 балл, $p<0.05$). Больше пациентов в группе лактитола (67%), чем в группе лактулозы (20%, $p=0.003$), отдавали предпочтение вкусу принимаемого лекарства [30].

Мета-анализ 31 рандомизированного исследования (n=1828) подтвердил эффективность препаратов лактитола/лактулозы для лечения и профилактики ПЭ у пациентов с циррозом печени. По сравнению с плацебо лактитол/лактулоза снижали риск развития ПЭ (ОР 0,63, 95% ДИ 0,53–0,74). Терапия также снизила риск печеночной недостаточности, кровотечений из варикозно-расширенных вен, инфекций, спонтанного бактериального перитонита и гепаторенального синдрома (ОР 0,42, 95% ДИ 0,26–0,69). Лечение лактитолом/лактулозой также было ассоциировано со снижением риска смертности пациентов с ПЭ на 64% (ОР 0,36, 95% ДИ 0,14–0,94, 6 исследований) [31] (Рис. 6).

Лактитол и дисбактериозы

В эксперименте лактитол-олигосахарид улучшает состояние микрофлоры кишечника, увеличивая количество бифидобактерий, концентрацию короткоцепочечных органических кислот и уменьшая концентрацию гнилостных продуктов в фекалиях (таких, как индолы) [32].

Потребление лактитола пациентами с циррозом печени без ПЭ показало увеличение количества лактобацилл, ассоциированное со снижением pH стула. Кроме того, лактитол уменьшал количество определенных протеолитических бактерий, таких как энтерококки и энтеробактерии [33].

В модели ферментации содержимого толстой кишки in vitro лактитол увеличивал общее количество бифидобактерий и уменьшал уровни клостридий. Лактитол увеличивал концентрации уксусной кислоты, масляной кислоты и общего количества короткоцепочечных жирных кислот. Использование только *L.acidophilus* NCFM характеризовалось тенденцией к увеличению концентрации биогенных аминов, в то время как лактитол подавлял выработку биогенных аминов даже в присутствии L.acidophilus NCFM. Установлен выраженный синергизм лактитола и *L.acidophilus* в выработке бутирата – метаболита, важного для здоровья толстого кишечника [34].

Лактитол (10 г/сут) в сочетании с L.acidophilus NCFM (2×10(10) КОЕ/сут) поддерживает кишечную микробиоту у пожилых людей, которые принимают НПВП (n=51). ПЦР-тесты подтвердили увеличение общего уровня эндогенных бифидобактерий и лактобацилл при снижении уровней клостридий кластера XIVab [35].

В исследовании здоровых добровольцев (n=75) участники потребляли 25 г/сут молочного шоколада, содержащего композиции сахароза: лактитол в соотношениях 10:0, 5:5 или 0:10, ежедневно, в течение 1-й недели. В группах с соотношениями сахароза: лактитол 10:0 или 5:5 не отмечено значительных изменений в количестве бактерий в фекалиях. В группе потреблявших шоколад с лактитолом (т.е. 0:10) наблюдалось значительное увеличение количества бифидобактерий ($P=0.017$), значительное снижение pH фекалий

(P=0.02) и значительное увеличение концентраций пропионовой и масляной кислот (P=0.001). Практически не отмечено неблагоприятных симптомов при приёме 10 г/сут лактитола в составе шоколада[36].

Устранение дисбиоза в ЖКТ при приёме лактитола способствует устранению нарушений всасывания нутриентов. В эксперименте, лактитол улучшал трофический статус слизистой оболочки кишечника и снижал уровень гистамина в кишечнике у свиней [37].В эксперименте лактитол-олигосахарид метаболизировался до летучих жирных кислот (в т.ч. уксусной кислоты), которые стимулирют усвоение кальция и магния [38].

Ассоциированное с лактитолом устранение дисбиоза не ограничивается только микробиотой ЖКТ. Например, уровень весьма близкого по структуре лактитол моногидрату (полное название действующей субстанции препарата Экспортал) – вещества – лактитоладегидрата в крови является одним из биомаркеров, позволяющих дифференцировать синдром системного воспалительного ответа (диагноз R65 по МКБ-10) от сепсиса, а также прогнозировать исходы сепсиса. Анализ метаболических профилей здоровых добровольцев (n=15), пациентов с диагнозом R65 (n=35) и пациентов сепсисом (n=15) указал на значительное снижение уровней лактитоладегидрата в крови при сепсисе, приводящем к летальному исходу (p<0.05) [39].

Лактитол практически не метаболизируется ацидогенными и полисахарид-образующими патогенными микроорганизмами, обитающими в полости рта, поэтому его потенциал деминерализации зубной эмали и в образовании зубного налета значительно ниже, чем у сахарозы [40]. В эксперименте на крысах, стоматологические и метаболические эффекты лактитола соответствовали низкому риску кариеса по сравнению с сахарозой. В конце 8 недель применения лактитола (160 г/кг пищи/сут) или сахарозы (160 г/кг пищи/сут) моляры нижней челюсти были исследованы на предмет формирования зубного налета и кариеса. Показатели кариеса зубов после приёма лактитолабыли в несколько раз ниже, чем после приёма сахарозы. Включение лактитола в пищевой продукт (песочное печенье), по сравнению с включением сахарозы, показало на 60% более низкие уровни кариеса [41].

Лактитол в терапии расстройств ЖКТ

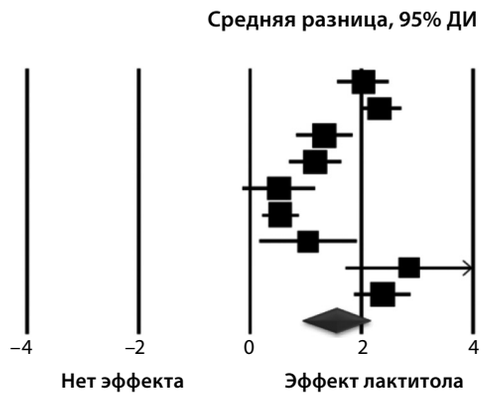
Важной особенностью клинического применения лактитола является отсутствие непереносимости лактитола, наблюдаемой для других простых углеводов. Как известно, непереносимость, таких углеводов как лактоза и фруктоза, является причиной широкого спектра желудочно-кишечных симптомов. Нормализация диеты и стиля жизни пациентов являются основой терапии. Несоблюдение строгой элиминации «триггерной» пищи, вызывающей реакцию пищевой непереносимости, приводит к увеличению числа жалоб, дивертикулиту, патогенной бактериальной колонизации и мальабсорбции желчных кислот [42].

Пребиотический и детоксификационный эффекты, наряду с отсутствием пищевой непереносимости, делают лактитол важным средством для лечения запоров. Нормализация диеты, двигательного и питьевого режима и, в целом, стиля жизни представляют собой первый этап контроля хронических запоров. При необходимости, используются препараты клетчатки (псиллиум, отруби, метилцеллюлоза), а затем, если нет эффекта, то осмотические слабительные (лактулоза, полиэтиленгликоль, лактитол) или стимуляторы эвакуации кишечника (бисакодил, пикосульфат натрия, сенна) [43].

Метаанализ 6 рандомизированных исследований подтвердил эффективность приёма лактитола в течение 3–4 нед. для лечения хронического запора у взрослых (19–85 лет, n=349) и у детей (1–16 лет, n=81). По эффективности (достижение нормальной консистенции стула и количества дефекаций в неделю) лактитол и лактулоза были сопоставимы. Тем не менее, пациенты сообщали о предпочтении приёма лактитола приёму лактулозы (73,2% против 26,8%) вследствие значительно меньшей встречаемости побочных эффектов (31%, лактулоза – 62%). p=0.0019)[44].

Мета-анализ 11 рандомизированных исследований лактитола для лечения запоров у взрослых (n=663) подтвердил, что частота стула была значительно увеличена с помощью лактитола по сравнению с исходным уровнем (+1,56 раза в неделю, P<0.001, Рис. 7). Консистенция стула также улучшилась за период приёма лактитола (+1,04 балла, P<0.001). Лактитол был более эффективным, чем

Исследование	Статистические показатели			
	Ср. разн	95% ДИ		P
Doffoel et al	2,035	1,584	2,486	0
Goovaerts et al	2,334	1,972	2,696	0
Hammer et al	1,344	0,859	1,830	0
Heitland et al	1,172	0,707	1,637	0
Ravelli et al	0,524	–0,107	1,154	0,103
Vanderdonckt et al	0,545	0,225	0,865	0,001
Vanderdonckt et al	1,045	0,183	1,906	0,017
Walder et al	2,864	1,721	4,007	0
Xu et al	2,385	1,900	2,869	0
Мета-анализ	**1,555**	**0,998**	**2,112**	**0**

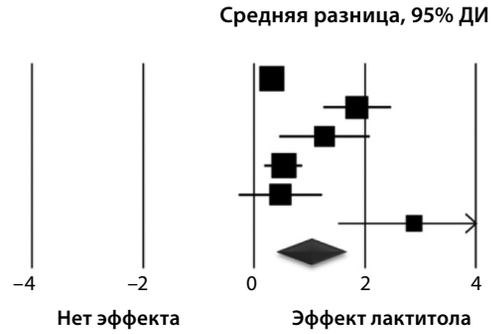


A

Рисунок 7.
Мета-анализ эффектов лактитола у взрослых с запорами (n=663).
A) Изменения частоты стула (раз/нед) при приёме лактитола.

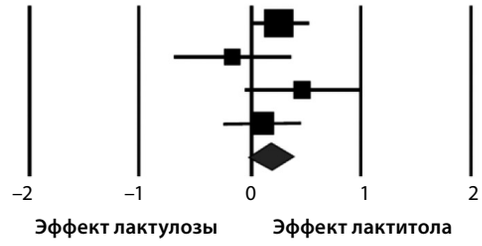
Рисунок 7.
Мета-анализ эффектов лактитола у взрослых с запорами (n=663).
Б) Изменения консистенции стула.
В) изменения частоты стула при сравнении лактитола с лактулозой.

Исследование	Статистические показатели			
	Ср. разн	95% ДИ		Р
Goovaerts et al	0,327	0,134	0,520	0,001
Hammer et al	1,867	1,273	2,461	0
Ravelli et al	1,278	0,482	2,075	0,002
Vanderdonckt et al	0,540	0,220	0,859	0,001
Vanderdonckt et al	0,479	–0,252	1,211	0,199
Xu et al	2,899	1,497	4,301	0
Мета-анализ	**1,044**	**0,494**	**1,594**	**0**



Б

Исследование	Статистические показатели			
	Ср. разн	95% ДИ		Р
Doffoel et al	0,259	–0,002	0,521	0,052
Hammer et al	–0,165	–0,687	0,357	0,536
Heitland et al	0,468	–0,045	0,981	0,074
Xu et al	0,109	0,237	0,454	0,537
Мета-анализ	**0,189**	**–0,009**	**0,387**	**0,061**



В

лактулоза, для увеличения частоты стула в неделю (+0,19, тренд, p=0.06) [45].

Таким образом, лактитол в более низких дозах является пребиотиком, а в более высоких дозах лактитол используется как осмотическое слабительное. Для количественной оценки дозозависимости пребиотических эффектов лактитола важны измерения его пребиотического индекса, который определяют по численному изменению четырех групп бактерий (бифидобактерии, лактобациллы, клостридии, бактероиды) при воздействии пребиотика [46]. Ориентировочные сравнительные оценки пребиотического индекса латитола и других пребиотиков могут быть потенциально получены в результате проведения хемомикробиомного анализа лактитола и молекул сравнения.

Заключение

Лактитол – пребиотический дисахарид, поддерживающий функционирование лакто- и бифидобактериймикробиоты (кишечник, ротовая полость), нормализует pH кишечника и скорость кишечного транзита, способствует выведения аммиака и других азотистых токсинов. Лактитол в России выпускается по торговым наименованием Экспортал. Результаты транскриптомных и протеомных исследований показали, что лактитол характеризуется уникальными механизмами всасывания и переработки, отличающим его от других пребиотиков. Пребиотический эффект лактитола проявляется уже в дозах 5..10г/сут у взрослых здоровых добровольцев; в более высоких дозах (10…50 г/сут) лактитол используется как детоксикационное средство и осмотическое слабительное, т.е. с увеличением дозы к пребиотическому эффекту добавляется детоксикационный и мягкий слабительный эффект. Типичной дозировкой для назначения лактитола как осмотического слабительного у детей является 2,5–10 г/сут в зависимости от возраста, у взрослых – 20 г/сут.

Важно подчеркнуть, дозозависимый метеоризм, вздутие, ощущение дискомфорта в животе – наиболее часто отмечаемые в начале лечения побочные эффекты лактитола. Эти явления, как правило, исчезают при продолжении применения препарата по мере адаптации к нему [47]. Наличие метеоризма связано с пребиотическим эффектом, так как лактитол ферментируется бактериальной флорой до короткоцепочечных жирных кислот и газов (углекислого и метана) по типу метаболизма, схожего с метаболизмом пищевых волокон [48]. В отличие от стимуляторов эвакуации кишечника (сенна, пикосульфат натрия и др.) лактитол действует физиологично и не вызывает привыкания. Безопасность длительного применения лактитола особенно важна, принимая во внимание очевидную склонность россиян к самолечению запоров. Лактиктол характеризуется крайне низкой токсичностью и, напротив, усиливает детоксикацию организма. Полезное действие, пребиотический и детоксикационный эффект лактитола, отсутствие пищевой непереносимости и какого-либо воздействия на липидный и гликемический профили крови, делают лактитол важным инструментом не только в терапии дисбактериозов, заболеваний печени и печеночной энцефалопатии, но и позволяют рассматривать его для создания современных биопродуктов для поддержания здоровья.

Литература | References

1. *Salminen S, Bouley C, Boutron-RuaultMC, et al.* Functional food science and gastrointestinal physiology and function. Br J Nutr 80, Suppl. 1, 1998, p. 147–171.
2. *Grimble GK, Patil DH, Silk DB* (1988)."Assimilation of lactitol, an unabsorbed disaccharide in the normal human colon".Gut. 29 (12): 1666–1671. doi:10.1136/gut.29.12.1666. PMC1434111. PMID3220306
3. *Torshin I. Y.* Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2013. Т. 23. № 2.С. 319–327.
4. *TorshinI.Yu., Rudakov K. V.* Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017. Т. 27. № 2.С. 184–199.
5. *Torshin I. Y., Rudakov K. V.* Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017. Т. 27. № 1.С. 16–28.
6. *Torshin I. Y., Rudakov K. V.* On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification.part 1: properties of compactness. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016. С. 1.
7. *TorshinI.Yu., Rudakov K. V.* On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification.part 2: density properties. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016. Т. 26. № 3.С. 483–496.
8. *TorshinI.Yu., Rudakov K. V.* On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).2015. Т. 25. № 4. С. 577–587.
9. *Торшин И. Ю., Гусев Е. И., Громова О. А., Калачева А. Г., Рудаков К. В.* Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 11. С. 79–86.
10. *Ballongue J, Schumann C, Quignon P.* Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity.Scand J Gastroenterol Suppl. 1997;222:41–4. doi: 10.1080/00365521.1997.11720716. PubMed ID:9145445
11. *Tarao K, Tamai S, Ito Y, Okawa S, Hayashi M.* [Effects of lactitol on fecal bacterial flora in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy].Nihon ShokakibyoGakkaiZasshi. 1995 Jul;92(7):1037–50. PubMed ID:7643458
12. *Andersen JM, Barrangou R, Hachem MA, Lahtinen SJ, Goh YJ, Svensson B, Klaenhammer TR.* Transcriptional analysis of prebiotic uptake and catabolism by Lactobacillus acidophilus NCFM.PLoS One. 2012;7(9): e44409. doi: 10.1371/journal.pone.0044409. Epub 2012 Sep 19. PubMed ID:23028535
13. *Majumder A, Sultan A, Jersie-Christensen RR, Ejby M, Schmidt BG, Lahtinen SJ, Jacobsen S, Svensson B.* Proteome reference map of Lactobacillus acidophilus NCFM and quantitative proteomics towards understanding the prebiotic action of lactitol.Proteomics. 2011 Sep;11(17):3470–81. doi: 10.1002/pmic.201100115. Epub 2011 Jul 27. PubMed ID:21751373
14. *Natah SS, Hussien KR, Tuominen JA, Koivisto VA.* Metabolic response to lactitol and xylitol in healthy men. Am J ClinNutr. 1997 Apr;65(4):947–50. doi: 10.1093/ajcn/65.4.947. PubMed ID:9094877
15. *Olli K, Saarinen MT, Forssten SD, Madetoja M, Herzig KH, Tiihonen K.* Independent and Combined Effects of Lactitol, Polydextrose, and Bacteroidesthetaiotaomicron on Postprandial Metabolism and Body Weight in Rats Fed a High-Fat Diet.FrontNutr. 2016 Jun 8;3:15. doi: 10.3389/fnut.2016.00015. eCollection 2016. PubMed ID:27376068
16. *Shimomura Y, Maeda K, Nagasaki M, Matsuo Y, Murakami T, Bajotto G, Sato J, Seino T, Kamiwaki T, Suzuki M.* Attenuated response of the serum triglyceride concentration to ingestion of a chocolate containing polydextrose and lactitol in place of sugar.BiosciBiotechnolBiochem. 2005 Oct;69(10):1819–23. PubMed ID:16244429
17. *Matoori S, Leroux JC.* Recent advances in the treatment of hyperammonemia.Adv Drug Deliv Rev. 2015 Aug 1;90:55–68. doi: 10.1016/j.addr.2015.04.009. Epub 2015 Apr 17. PubMed ID:25895618
18. *Watanabe M, Ozaki T, Hirata Y, Yamamoto O, Niida H, Ueda F, Yoshikuni Y, Kimura K.* Mechanism for lowering blood ammonia levels by lactitol.Jpn J Pharmacol. 1995 Apr;67(4):369–74. PubMed ID:7650870
19. *Mushiroi T, Shibahara R, Ukai Y, Hirata Y, Ozaki T, Watanabe M, Kimura K.* [Lactitol suppresses the disturbance of consciousness caused by experimentally induced hepatic encephalopathy in rats: an EEG study].Nihon YakurigakuZasshi. 1995 Feb;105(2):111–9. PubMed ID:7737591
20. *Masini A, Efrati C, Merli M, Attili AF, Amodio P, Ceccanti M, Riggio O.* Effect of lactitol on blood ammonia response to oral glutamine challenge in cirrhotic patients: evidence for an effect of nonabsorbable disaccharides on small intestine ammonia generation.Am J Gastroenterol. 1999 Nov;94(11):3323–7. doi: 10.1111/j.1572–0241.1999.01546.x. PubMed ID:10566738
21. *Iwakura K, Tamura H, Watanabe M, Sumi N.* [Mutagenicity studies of lactitol (NS-4)].J Toxicol Sci. 1994 Nov;19 Suppl 3:487–97. PubMed ID:7837301
22. *Ninomiya H, Nishikawa K, Ide Y, Kondo J, Kishida K, Yamashita Y, Watanabe M, Sumi N.* [Reproductive and developmental toxicity studies of lactitol (NS-4) (4)—Perinatal and postnatal study in rats by oral administration].J Toxicol Sci. 1994 Nov;19Suppl 3:471–85. PubMed ID:7837300
23. *Tesh JM, Ross FW, Wightman TJ, Wilby OK, Weith A, Watanabe M, Sumi N.* [Reproductive and developmental toxicity studies of lactitol (NS-4) (3)—Teratogenicity study in rabbits by oral administration].J Toxicol Sci. 1994 Nov;19 Suppl 3:463–70. PubMed ID:7837299
24. *Nagata R, Onishi M, Okasaki K, Hamasu Y, Sumi N.* [Single dose toxicity study of lactitol (NS-4) in dogs].J Toxicol Sci. 1994 Nov;19 Suppl 3:301–4. PubMed ID:7837292
25. *Oku T, Nakamura S, Ichinose M.* Maximum permissive dosage of lactose and lactitol for transitory diarrhea, and utilizable capacity for lactose in Japanese female adults.JNutrSciVitaminol (Tokyo). 2005 Apr;51(2):51–7. PubMed ID:16022189
26. *Oku T, Nakamura S.* Threshold for transitory diarrhea induced by ingestion of xylitol and lactitol in young male and female adults.JNutrSciVitaminol (Tokyo). 2007 Feb;53(1):13–20. PubMed ID:17484374

27. *Ардатская М. Д.* Клинико-метаболическая эффективность лактитола в терапии хронического запора/ Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 150(2), 2018, С. 149–160.

Ardatskaya M. D., Butorova L. I., Grigorieva Yu.V., Loginov V. A., Loshchinina Yu. N., Cheremushkin S. V. Clinical–metabolic effi ciency of lactitol in the therapy of chronic constipation (results of the non-interventional prospective observation program "Osmoaid"). Experimental and Clinical Gastroen-terology. 2018;150(2): 149–160.

28. *Chen C, Li L, Wu Z, Chen H, Fu S.* Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis.J Infect. 2007 Jan;54(1):98–102. doi: 10.1016/j.jinf.2005.11.013. Epub 2006 Oct 16. PubMed ID:17049992

29. *Festi D, Marasco G, Ravaioli F, Colecchia A.* [Hepatic encephalopathy].RecentiProg Med. 2016 Jul;107(7):378–85. doi: 10.1701/2318.24932. PubMed ID:27571468

30. *Pai CH, Huang YS, Jeng WC, Chan CY, Lee SD.* Treatment of porto-systemic encephalopathy with lactitolverus lactulose: a randomized controlled study.Zhonghua Yi XueZaZhi (Taipei). 1995 Jan;55(1):31–6. PubMed ID:7712392

31. *Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY.* Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis.Hepatology. 2016 Sep;64(3):908–22. doi: 10.1002/hep.28598. Epub 2016 May 20. PubMed ID:27081787

32. *Yanahira S, Morita M, Aoe S, Suguri T, Nakajima I, Deya E.* Effects of lactitol-oligosaccharides on the intestinal microflora in rats.JNutrSciVitaminol (Tokyo). 1995 Feb;41(1):83–94. PubMed ID:7616329

33. *Riggio O, Varriale M, Testore GP, Di Rosa R, Di Rosa E, Merli M, Romiti A, Candiani C, Capocaccia L.* Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients.JClinGastroenterol. 1990 Aug;12(4):433–6. PubMed ID:2398251

34. *Makivuokko H, Forssten S, Saarinen M, Ouwehand A, Rautonen N.* Synbiotic effects of lactitol and Lactobacillus acidophilus NCFM in a semi-continuous colon fermentation model.Benef Microbes. 2010 Jun;1(2):131–7. doi: 10.3920/BM2009.0033. PubMed ID:21840801

35. *Bjorklund M, Ouwehand AC, Forssten SD, Nikkila J, Tiihonen K, Rautonen N, Lahtinen SJ.* Gut microbiota of healthy elderly NSAID users is selectively modified with the administration of Lactobacillus acidophilus NCFM and lactitol.Age (Dordr). 2012 Aug;34(4):987–99. doi: 10.1007/s11357–011–9294–5. Epub 2011 Aug 19. PubMed ID:21853265

36. *Finney M, Smullen J, Foster HA, Brokx S, Storey DM.* Effects of low doses of lactitol on faecalmicroflora, pH, short chain fatty acids and gastrointestinal symptomology.Eur J Nutr. 2007 Sep;46(6):307–14. doi: 10.1007/s00394–007–0666–7. Epub 2007 Jul 11. PubMed ID:17623227

37. *Piva A, Prandini A, Fiorentini L, Morlacchini M, Galvano F, Luchansky JB.* Tributyrin and lactitol synergistically enhanced the trophic status of the intestinal mucosa and reduced histamine levels in the gut of nursery pigs.JAnim Sci. 2002 Mar;80(3):670–80. PubMed ID:11890403

38. *Yanahira S, Morita M, Aoe S, Suguri T, Takada Y, Miura S, Nakajima I.* Effects of lactitol-oligosaccharides on calcium and magnesium absorption in rats.JNutrSciVitaminol (Tokyo). 1997 Feb;43(1):123–32. PubMed ID:9151246

39. *Su L, Huang Y, Zhu Y, Xia L, Wang R, Xiao K, Wang H, Yan P, Wen B, Cao L, Meng N, Luan H, Liu C, Li X, Xie L.* Discrimination of sepsis stage metabolic profiles with an LC/MS-MS-based metabolomics approach.BMJ Open Respir Res. 2014 Dec 10;1(1): e000056. doi: 10.1136/bmjresp-2014–000056. eCollection 2014. PubMed ID:25553245

40. *Grenby TH.* Latest state of research on lactitol and dental caries.Int Dent J. 1989 Mar;39(1):25–32. PubMed ID:2649439

41. *Grenby TH, Phillips A.* Dental and metabolic effects of lactitol in the diet of laboratory rats.Br J Nutr. 1989 Jan;61(1):17–24. PubMed ID:2923853

42. *Schafer C.* [Food intolerances caused by enzyme defects and carbohydrate malassimiliations: Lactose intolerance and Co].BundesgesundheitsblattGesundheitsforschungGesundheitsschutz. 2016 Jun;59(6):764–70. doi: 10.1007/s00103–016–2359-y. PubMed ID:27188621

43. *Prasad VG, Abraham P.* Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus.Indian J Gastroenterol. 2017 Jan;36(1):11–22. doi: 10.1007/s12664–016–0724–2. Epub 2016 Dec 17. PubMed ID:27987136

44. *Maydeo A.* Lactitol or lactulose in the treatment of chronic constipation: result of a systematic.J Indian Med Assoc. 2010 Nov;108(11):789–92. PubMed ID:21510584

45. *Miller LE, Tennila J, Ouwehand AC.* Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis.ClinExpGastroenterol. 2014 Jul 12;7:241–8. doi: 10.2147/CEG.S58952. eCollection 2014. PubMed ID:25050074

46. *Roberfroid M.* Prebiotics: The Concept Revisited// J. Nutr. 2007, 137 (3):830–837.

47. Инструкция по медицинскому применению препарата Экспортал рег. № : ЛСР-003898/07–28112018

48. *Артюхова С. И., Гаврилова Ю. А.* Использование лактитола в биотехнологии функциональных продуктов питания //Современные наукоемкие технологии.– 2013.– № . 3.– С. 87–88.

Работа выполнена по гранту 18–07–01022 РФФИ.