УДК 547.458.1:543.429.23

КОНВЕРСИЯ ЛАКТОЗЫ В ЛАКТУЛОЗУ В СЛАБОЩЕЛОЧНЫХ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Д.В. Крутин[1], П.М. Толстой[1], Н.Н. Хромов-Борисов[2,*]

[1] Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет
[2] ФГБУ НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева

Поступила в редакцию 7.10.2025г

Аннотация. Лактоза (молочный сахар) является основным вспомогательным веществом многих гомеопатических и других лекарственных препаратов и предположительно является совершенно инертным веществом. Однако известно, что в сильнощелочной среде лактоза изомеризуется в другой дисахарид – лактулозу, который является известным лекарственным средством с широким спектром применений. Препараты на основе лактулозы используются для лечения кишечных расстройств: запоров, дисбактериозов, печёночной энцефалопатии и других нарушений работы ЖКТ. Поэтому можно ожидать, что даже гомеопатические препараты, выпускаемые в виде гранул или таблеток из лактозы и содержащие настолько низкие (фактически нулевые) концентрации действующих веществ, что наличие у них прямого фармакологического эффекта полностью исключено, могут оказывать некоторое терапевтические воздействие, впрочем, никак не заявленное производителем.

Целью работы является экспериментальная проверка гипотезы о возможности изомеризации лактозы в лактулозу в слабощелочной среде в условиях, близких к физиологическим, и, как следствие, возникновения фармакологического эффекта, сходного с эффектом от приема препаратов лактулозы, при приеме таблеток, содержащих лактозу в качестве наполнителя.

Конверсия пищевой лактозы в лактулозу исследована для её растворов в оксиде дейтерия (D_2O) в присутствии оснований (Na_2CO_3/$NaHCO_3$, Na_2CO_3 или KOH) при температуре 37 °C в течение суток. Степень конверсии лактозы в лактулозу определена по интегральным интенсивностям соответствующих сигналов в спектрах ^{1}H ЯМР.

В слабощелочной среде, имитирующей физиологические условия, и в слюне реакция изомеризации лактозы в лактулозу протекает относительно успешно, но далеко не полностью. С ростом силы основания в ряду Na_2CO_3/$NaHCO_3$ < Na_2CO_3 < KOH и с увеличением времени экспозиции степень конверсии увеличивается, достигая значений 7-17% через сутки.

Наблюдаемая степень конверсии лактозы в лактулозу в слабощелочных условиях, близких к физиологическим, не исключает некоторого дополнительного – побочного – фармакологического действия таблеток (или гомеопатических гранул), содержащих лактозу в качестве наполнителя.

Ключевые слова: лактоза, лактулоза, изомеризация, ЯМР

Лактоза – это дисахарид, состоящий из остатков молекул глюкозы и галактозы (рис. 1а). В фармацевтической промышленности лактоза применяется либо как питательная среда при изготовлении антибиотиков [1], либо как вспомогательное вещество (наполнитель) при изготовлении таблеток. Лактоза, как правило, не имеет выраженного фармакологического действия (за исключением случая пациентов с непереносимостью лактозы [2]) и не оказывает отрицательного действия на качество таблеток при их изготовлении, транспортировке и хранении. В щелочной среде может протекать реакция изомеризации лактозы в лактулозу [3]. В частности, на этом основаны методы промышленного производства лактулозы, где используются жесткие условия (высокие значения pH, высокие температуры, самые разнообразные сильные основания и т.п.) [4-8].

Лактулоза – это дисахарид, состоящий из остатков молекул галактозы и фруктозы (рис. 1б). Препараты на основе лактулозы используются для лечения кишечных расстройств: запоров, дисбактериозов, печёночной энцефалопатии и других нарушений работы ЖКТ [9]. Фармакологическое

© Крутин Д.В., Толстой П.М., Хромов-Борисов Н.Н., 2026

действие лактулозы определяется отсутствием в желудке человека ферментов, расщепляющих лактулозу, вследствие чего она в неизменном виде достигает толстой кишки. Продукты метаболизма лактулозы бактериями толстой кишки сдвигают pH среды в кислотную сторону, угнетая тем самым рост и размножение патогенных микроорганизмов. При понижении pH происходит также сдвиг баланса гниения и брожения в сторону преобладания бродильных процессов, что приводит к снижению образования токсичных продуктов гниения белков, в частности, аммиака, и к ряду других физиологических процессов [10].

Можно высказать предположение, что частичная конверсия лактозы в лактулозу способна протекать и в достаточно мягких условиях, в том числе физиологических. В этом случае использование лактозы в качестве вспомогательного вещества для лекарственных препаратов может приводить к прямым физиологическим последствиям, аналогичным тем, которые возникают при приеме препаратов лактулозы. Если это так, то, возможно, даже гомеопатические препараты, выпускаемые в виде гранул или таблеток из лактозы и содержащие настолько низкие (фактически нулевые) концентрации действующих веществ, что наличие у них прямого фармакологического эффекта полностью исключено, могут оказывать некоторое терапевтические воздействие, впрочем, никак не заявленное производителем.

В этой работе мы предприняли попытку оценить эффективность протекания реакции изомеризации лактозы в лактулозу в мягких условиях: при температурах близких к физиологическим и в слабощелочных растворах оснований и/или буферов. В частности, были рассмотрены слабощелочные среды, содержащие Na_2CO_3/$NaHCO_3$, Na_2CO_3 и KOH при 37 °C. Кинетика исследовалась в диапазоне времен 1-24 часа. Степень конверсии лактозы в лактулозу оценивалась по относительным интегральным интенсивностям сигналов этих соединений в спектрах ^{1}H ЯМР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Порошки лактозы (пищевая лактоза, Polmlek SP. Z.O.O., Польша) и лактулозы (препарат «Лактулоза Премиум», ВТФ, Россия) были использованы без дополнительной очистки. Для приготовления слабощелочных и буферных растворов использованы безводный гидроксид калия KOH, безводный карбонат натрия Na2CO3 и гидрокарбонат натрия NaHCO3 (хч, Вектон, Россия). В качестве дейтерированных растворителей использован оксид дейтерия D2O (99.9% D, Cambridge Isotope Laboratories, США) и дейтерохлороформ CDCl3 (99.8% D, Carl Roth GmbH + Co. KG, Германия).

Спектры ЯМР были зарегистрированы в ресурсном центре «Магнитно-резонансные методы исследования» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета на спектрометре Bruker Avance III 400 (магнитное поле 9.4 Тл, рабочая частота 400 МГц на ядрах ^{1}H) при комнатной температуре. Спектры ^{1}H ЯМР были получены с помощью простой импульсной последовательности zg30 (задержка между импульсами – 1 с, длительность 30°-го импульса – 2.8 мкс, число сканов – 16). Обработка спектров ЯМР проведена в программном пакете MestReNova 12. Калибровка шкалы химических сдвигов выполнена относительно остаточного сигнала растворителя $CHCl_3$ (7.26 м.д.), помещенного в коаксиальный капилляр.

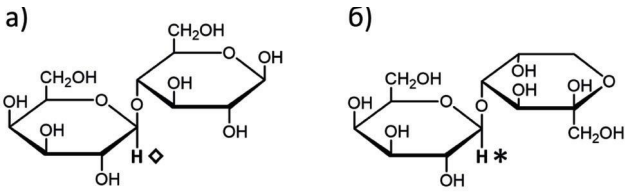

Рис. 1. Лактоза (а); лактулоза (б) На рисунке сделаны следующие упрощения: (а) показана α (а) (в реальных образцах она сосуществует с β-формой); (б) показана форма с β-фруктопиранозой (в реальных образцах она сосуществует с α- и β-фруктофуранозами). Ромбом и астериском помечены протоны, использованные для оценки степени конверсии лактозы в лактулозу.

Эксперимент по исследованию конверсии лактозы в лактулозу включал следующую типичную последовательность действий. К навеске лактозы добавляли рассчитанное количество щелочного раствора (в D_2O) с известной концентрацией основания. Общий объем смеси доводился до концентрации лактозы около 0,1 моль/дм^3 путем добавления D_2O. Для исследования кинетики конверсии раствор выдерживали при перемешивании в условиях термостатирования и через определенные промежутки времени часть раствора отбирали в ампулу для проведения ЯМР исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 показаны фрагменты ^{1}H спектров ЯМР, содержащие сигналы, использованные в

данной работе для оценки степени конверсии лактозы в лактулозу. Сигналы, помеченные ромбом и астериском, относятся к таким же образом обозначенным протонам на рис. 1. У каждого сигнала на рис. 2 также указано, к какой форме сахарида он относится (α- или β-лактоза; пираноза Pyr или фураноза Fur). При последующем анализе спектров за степень конверсии принималось отношение интегральной интенсивности сигнала H_{Pyr} к сумме интегральных интенсивностей сигналов $H_{Pyr} + H_{\alpha} + H_{\beta}$ (т.к. на показанных ниже спектрах отсутствует сигнал H_{Fur}, то его перекрывание с сигналами H_{α} и H_{β} ошибку не вносило).

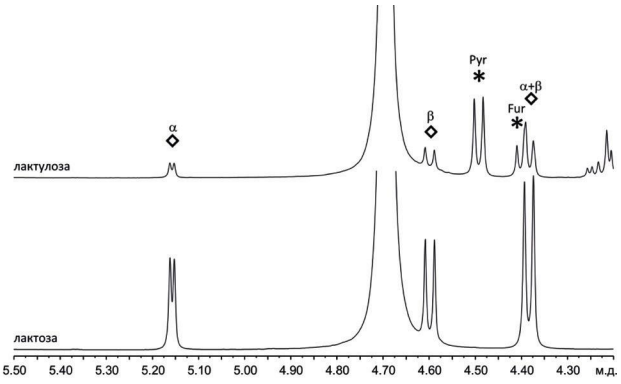

Рис. 2. Фрагменты спектров ^{1}H ЯМР растворов лактозы и лактулозы в D_2O при комнатной температуре. Ромбом и астериском отмечены сигналы, относящиеся к протонам, выделенным такими же символами на рис. 1. Используются следующие обозначения: Pyr – пираноза, Fur – фураноза, α – α-лактоза, β – β-лактоза

На рис. 3 на примере каталитической системы на основе Na_2CO_3 показано, что степень конверсии растет при увеличении концентрации основания (после выдерживания в течении 1 часа при температуре 40 °C). Здесь и далее для удобства показан диапазон химических сдвигов 4.66-4.36 м.д., содержащий наиболее важные в данной работе сигналы, а точность определения степени конверсии мы оцениваем в ±1%. В дальнейшей работе во всех случаях мы фиксировали концентрацию основания, равную 10 мол.%, так как, с одной стороны, это приводит к измеримой степени конверсии, и, с другой стороны, условия конверсии можно считать каталитическими и достаточно мягкими.

Основные экспериментальные результаты показаны на рис. 4. Для трех каталитических систем ($Na_2CO_3/NaHCO_3$, Na_2CO_3, KOH) показана зависимость степени конверсии от времени выдерживания раствора при 37 °C в диапазоне времен 2-24 часа.

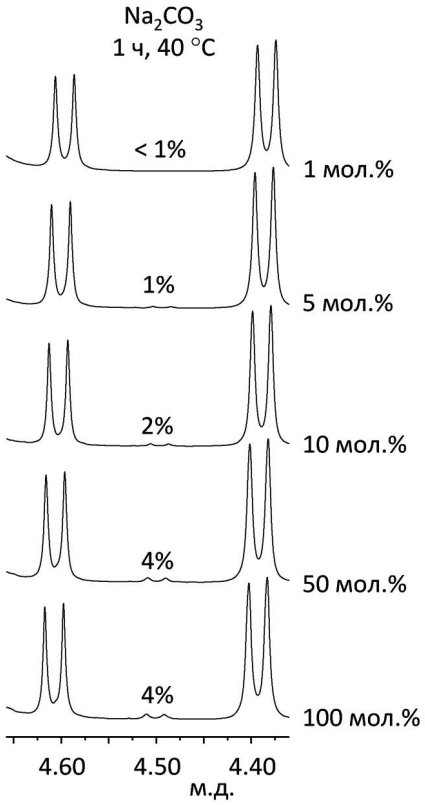

Рис. 3. Фрагменты спектров ^{1}H ЯМР растворов лактозы в D_2O, зарегистрированные после выдерживания в течении 1 часа при температуре 40 °C, в зависимости от количества добавленного основания, Na_2CO_3

Из анализа спектров, изображенных на рис. 4, следует, что в выбранных слабощелочных условиях реакция изомеризации лактозы в лактулозу протекает относительно успешно, но далеко не полностью. С ростом силы основания в ряду $Na_2CO_3/NaHCO_3 < Na_2CO_3 <$ KOH и с увеличением времени выдерживания степень конверсии увеличивается, достигая значений 7-17% через сутки. Однако, так как использованные экспериментальные условия отличаются от типичных физиологических, встает вопрос о том, как эти результаты могут быть проинтерпретированы с точки зрения возможности изомеризации лактозы в лактулозу в организме человека?

Многие биологические жидкости являются слабощелочными средами. В табл. 1 приведены некоторые типичные значения величин pH [11-14]. Соответственно, частичное превращение лактозы в лактулозу возможно, например, в слюне, pH которой в норме лежит в диапазоне 6,8-7,4, но при большой скорости слюноотделе-

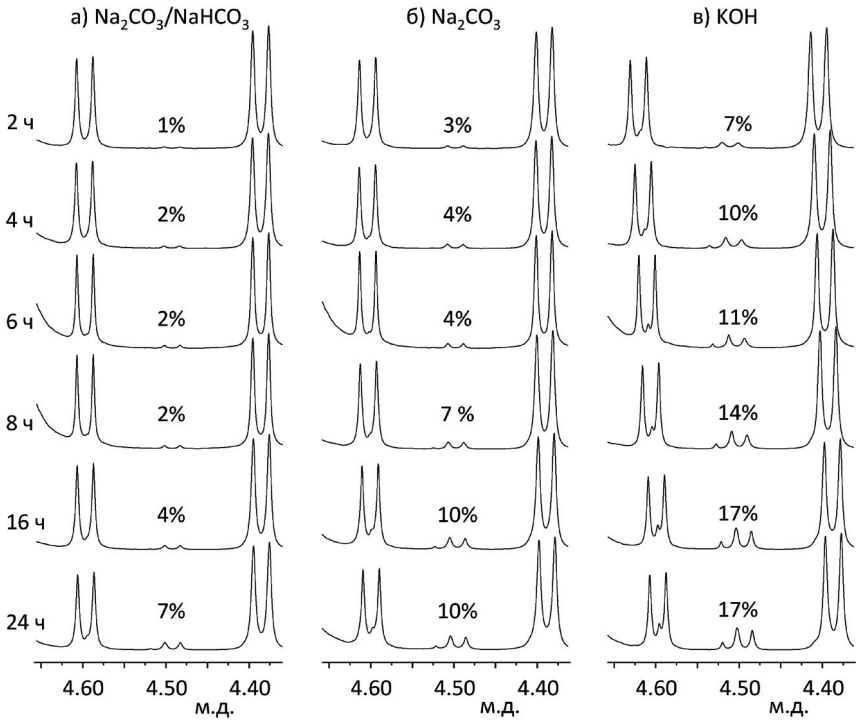

Рис. 4. Фрагменты спектров ^{1}H ЯМР растворов лактозы в D_2O в зависимости от времени выдерживания при температуре 40 ° С в присутствии 10 мол.% следующих оснований: $Na_2CO_3/NaHCO_3$ *(а)*; Na_2CO_3 *(б)*; KOH *(в)*

Таблица 1

Типичные значения величин pH в различных биологических жидкостях тела человека [14]

Жидкость	Среднее	Размах	Реакция
Панкреатический сок		7,5-8,8	Щелочная
Желчь, печень	7,5	6,2-8,5	
Желчь, желчный пузырь	6	5,6-8,0	
Сперма		7,2-8,0	
Лицо, Взрослые	7,15	5,85-8,45	
Синовиальная жидкость	7,43	7,31-7,64	
Слеза		6,5-7,6	
Грудное молоко	7,01	6,4-7,6	Любая реакция
Кровь, Артериальная	7,42	7,39-7,46	
Цереброспинальня жидкость	7,35	7,33-7,37	
Кровь: плазма, артериальная	7,39	7,35-7,43	
Кровь: плазма, венозная	7,40	7,38-7,42	
Кровь: эритроциты	7,21	7,18-7,24	
Слюна	6,8	5,6-7,9	
Моча	5,75	4,8-7,5	
Лицо, Дети	4,9	4,6-5,2	
Кожа, роговой слой		5,0-5,1	
Пот		4,0-6,8	Слабая кислотность
Желудочный сок, дети	3,27	0,9-7,7	
Желудочный сок, новорожденные	2,52	1,2-7,4	
Вагинальные выделения		3,5-4,0	
Желудочные сок, женщины	2,6 ± 2,1		Сильная кислотность
Желудочный сок, мужчины	1,9 ± 1,3		

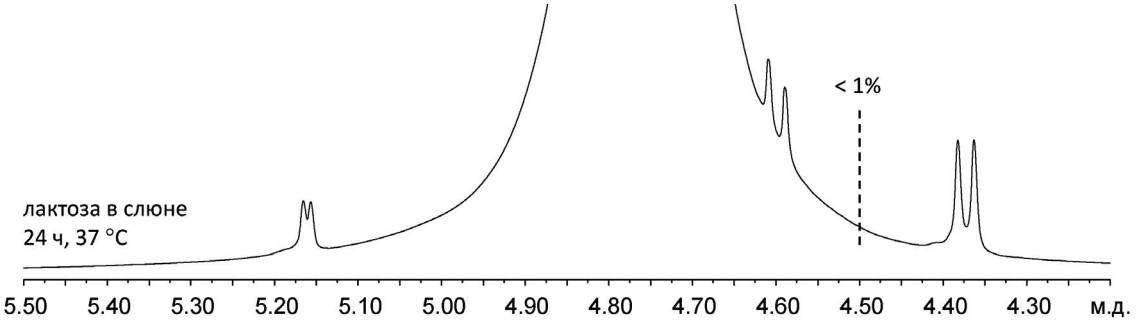

Рис. 5. Фрагмент спектра 1Н ЯМР раствора лактозы (260 мг) в слюне (~ 1 мл; без контроля pH), зарегистрированного через 24 часа выдерживания образца при температуре 37 °C

ния может достигать 7,8, что часто наблюдается у детей. Аналогично, pH сока тонкой кишки – 7,2-7,5, но при усилении секреции достигает 8,6, и в этих условиях также возможна частичная изомеризация лактозы в лактулозу.

Типичные рекомендуемые дозы лактулозы для взрослого человека составляют от 10 до 120 грамм в сутки [15] так что измеримый эффект от приема препаратов, содержащих лактозу, может проявиться только при достаточно больших ее дозах или при долговременном приеме, приводящем к накоплению нерасщепленной лактулозы в кишечнике. Однако также опубликованы сообщения о лечебных эффектах субклинических доз (2-10 г/сутки) лактулозы [16].

В частности, можно высказать гипотезу, что некоторые гомеопатические препараты, не содержащие действующего вещества и поэтому не имеющие связанных с ним терапевтических эффектов, могут, в принципе, оказывать измеримое физиологическое воздействие через вспомогательные вещества (наполнители), в качестве одного из которых для изготовления тритураций, настоек, гранул и таблеток часто используется лактоза. В руководствах по гомеопатии заявляется, что лактоза якобы является совершенно инертным веществом, что, как показывают приведенные в этой работе результаты, возможно не совсем так. Любопытно, что в инструкциях по применению гомеопатических лекарственных средств указывается, что таблетку из лактозы следует «держать во рту, не проглатывая, до полного растворения», что, в принципе, увеличивает время нахождения лактозы в слабощелочной среде слюны и может способствовать ее изомеризации в лактулозу.

Чтобы проверить эту гипотезу, в качестве поискового дополнительного эксперимента мы зарегистрировали спектры раствора 260 мг лактозы в ~ 1 мл слюны после выдерживания в течении 24 часов при температуре 37 °C (рис. 5). Слюна принадлежала одному из соавторов публикации и была собрана натощак после полоскания рта водой (без контроля величины pH). Из рис. 5 следует, что в этих условиях заметного количества лактулозы не образовалось (конверсия < 1%) и, тем самым, вряд ли слюна является эффективным катализатором изомеризации. Однако при некоторых заболеваниях, в первую очередь, иммунологического или эндокринного характера, а также вследствие обезвоживания или неправильного питания, жидкости в организме человека становятся щелочными и развивается алкалоз [17-20]. Представляется целесообразным измерить степень изомеризации лактозы в лактулозу при таких состояниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно заключить, что частичная изомеризация лактозы в лактулозу может протекать в достаточно мягких условиях (в слабощелочной среде) и для выбранных в данной работе каталитических систем (10 мол.% Na_2CO_3/$NaHCO_3$, Na_2CO_3 или KOH) достигает величины 7-17% за 24 часа. Такая степень конверсии, в принципе, не исключает некоторого дополнительного фармакологического действия таблеток, содержащих лактозу в качестве наполнителя. Однако, с учетом обычных доз препаратов, содержащих лактулозу, значительный эффект потребует приема больших доз лактозы и/или накопления лактулозы в кишечнике. Интересным направлением дальнейшего исследования и проверки высказанной гипотезы может оказаться моделирование изомеризации лактозы в лактулозу в других слабощелочных биологических жидкостях, где степень конверсии и ее скорость могут оказаться достаточными для возникновения фармакологического эффекта.

Авторы благодарят Ресурсный центр «Магнитно-резонансные методы исследования» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета за регистрацию спектров ЯМР и Левона Борисовича Пиотровского за ценные советы и замечания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sánchez S., Chávez A., Forero A. et al. Carbon source regulation of antibiotic production / S. Sánchez, A. Chávez, A. Forero, Y. García-Huante, A. Romero, M. Sánchez, D. Rocha, B. Sánchez, M. Avalos, S. Guzmán-Trampe, R. Rodríguez-Sanoja // The Journal of Antibiotics. – 2010. – Vol. 63. – № 8. – P. 442-459.

2. Dominici S., Marescotti F., Sanmartin C. et al. Lactose: characteristics, food and drug-related applications, and its possible substitutions in meeting the needs of people with lactose intolerance / S. Dominici, F. Marescotti, C. Sanmartin, M. Macaluso, I. Taglieri, F. Venturi, A. Zinnai, M.S. Facioni // Foods. – 2022. – Vol. 11. – № 10. – P. 1486.

3. Aider M., Halleux D. Isomerization of lactose and lactulose production: review / M. Aider, D. Halleux // Trends in Food Science & Technology. – 2007. – Vol. 18. – № 7 – P. 356-364.

4. Wang M., Wang L., Lyu X. et al. Lactulose production from lactose isomerization by chemocatalysts and enzymes: Current status and future perspectives / M. Wang, L. Wang, X. Lyu, X. Hua, J.M. Goddard, R. Yang // Trends in Food Science & Technology. – 2007. – Vol. 18. – № 7. – P. 356-364.

5. Seo Y., Park G., Han J. Efficient lactulose production from cheese whey using sodium carbonate / Y. Seo, G. Park, J. Han // Food Chemistry. – 2015. – Vol. 173. – P. 1167-1171.

6. Seo Y., Park G., Han J. Lactulose production from cheese whey using recyclable catalyst ammonium carbonate / Y. Seo, G. Park, J. Han // Food Chemistry. – 2016. – Vol. 197. – P. 664–669.

7. Zokaee F., Kaghazchi T., Zare A., Soleimani M. Isomerization of lactose to lactulose—study and comparison of three catalytic systems / F. Zokaee, T. Kaghazchi, A. Zare, M. Soleimani // Process Biochemistry – 2002. – Vol. 37. – № 6. – P. 629-635.

8. Wang M., Gasmalla M.A., Tessema H.A. et al. Lactulose production from efficient isomerization of lactose catalyzed by recyclable sodium aluminate / M. Wang, M.A. Gasmalla, H.A. Tessema, Hua X., R. Yang // Food Chemistry. – 2017. – Vol. 233. – P. 151-158.

9. Mukherjee S., Patel P., John S. Lactulose. / Mukherjee S., P. Patel, S. John S. // StatPearls Internet. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. [Accessed 19 January, 2026].

10. Pranami D., Sharma R., Pathak H. Lactulose: a prebiotic, laxative and detoxifying agent / D. Pranami, R. Sharma, H. Pathak // Drugs & Therapy Perspectives. – 2017. – Vol. 33. - №5. – P. 228–233.

11. Gaohua L., Miao X., Dou L. Crosstalk of physiological pH and chemical pKa under the umbrella of physiologically based pharmacokinetic modeling of drug absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity / L. Gaohua, X. Miao, L. Dou // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. – 2021. – Vol. 17. - №9. – P. 1103-1124.

12. Ali K.F. Estimation and evaluation of the effect of pH on ciprofloxacin in drug formulations / Ali K.F. // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2014. – Vol. 6. – №4. – P. 910-916.

13. pH Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/PH (Accessed 19 January, 2026).

14. pH of Human Body Organs. https://www.tringenindia.com/ph-of-human-body-organs/ (Accessed 19 January, 2026).

15. Бордин Д.С., Индейкина Л.Х., Винницкая Е.В. и др. Лактулоза: преимущества и место препарата в клинических рекомендациях / Д.С. Бордин Д.С., Л.Х. Индейкина, Е.В. Винницкая, М.А. Данилов, Е.А. Сабельникова // Эффективная фармакотерапия. – 2023. - Т. 19. - №35. - С. 42–49. // [Bordin D.S., Indejkina L.KH., Vinnickaya E.V. et al. Lactulose: the advantages and place of the drug in clinical recommendations / D.S. Bordin, L.KH. Indejkina, E.V. Vinnickaya, M.A. Danilov, E.A. Sabel'nikova // Effective Pharmacotherapy. – 2023. – Vol. 19. – No. 35. – P. 42-49.]

16. Ruszkowski J., Witkowski J.M. Lactulose: Patient-and dose-dependent prebiotic properties in humans / J. Ruszkowski, J.M. Witkowski // Anaerobe. – 2019. – Vol. 59. – P. 100-106.

17. Yee A.H., Rabinstein A.A. Neurologic presentations of acid-base imbalance, electrolyte abnormalities, and endocrine emergencies / A.H.Yee, A.A. Rabinstein // Neurologic clinics. – 2010. – Vol. 28. – №1. P. 1-6.

18. Tucker A.M., Johnson T. N. Acid-base disorders: A primer for clinicians / A.M. Tucker, T.N. Johnson // Nutrition in Clinical Practice. – 2022. – Vol. 37. - №5. - №5. – P. 980-989.

19. Ayers P., Dixon C., Mays A. Acid-Base Disorders: Learning the Basics. / P. Ayers, C. Dixon, A. Mays // Nutrition in Clinical Practice. – 2015. – Vol. 30. – №1. P. 14-20.

20. Acid-Base Disorders. Clinical Evaluation and Management / Reddi A.S. - Springer Nature. Switzerland AG. 2020. – 317 pp.

Санкт-Петербургский государственный университет

Крутин Данил Вячеславович, инженер-исследователь кафедры физической органической химии, Институт химии
E-mail: krutin.chem@gmail.com

Толстой Петр Михайлович, профессор кафедры физической органической химии, доктор химических наук, Институт химии
E-mail: peter.tolstoy@spbu.ru

ФГБУ НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева

Хромов-Борисов Никита Николаевич, консультант по биостатистике и генетике
E-mail: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

Saint-Petersburg State University

Krutin Danil V., research engineer, Department of Physical Organic Chemistry, Institute of Chemistry
E-mail: krutin.chem@gmail.com

Tolstoy Peter M., PhD., DSci., Full Professor,, Department of Physical Organic Chemistry, Institute of Chemistry
E-mail: peter.tolstoy@spbu.ru

V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology

Khromov-Borisov Nikita N., consultant in Biostatistics and Genetics
E-mail: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

CONVERSION OF LACTOSE TO LACTULOSE UNDER SLIGHTLY ALKALINE AND PHYSIOLOGICAL CONDITIONS

D.V. Krutin[1], P.M. Tolstoy[1], N.N. Khromov-Borisov[2]*

[1]Institute of Chemistry, Saint Petersburg State University
[2]V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology

Abstract. Lactose (milk sugar) is the main excipient of many homeopathic and other medicinal preparations and is supposed to be a completely inert substance. However, it is known that in a strongly alkaline environment, lactose is isomerized into another disaccharide, lactulose, which is a known drug with a wide range of applications. Lactulose-based drugs are used to treat intestinal disorders, such as constipation, dysbacteriosis, hepatic encephalopathy, and other gastrointestinal disorders. Therefore, it can be expected that even homeopathic remedies, produced in the form of lactose granules or tablets and containing such low (practically zero) concentrations of active ingredients that a direct pharmacological effect is completely excluded, may have some therapeutic effect, although not as claimed by the manufacturer.

The aim of the work is to test experimentally the hypothesis about the possibility of isomerization of lactose into lactulose in a slightly alkaline environment under conditions close to physiological ones and, as a consequence, the possibility of a pharmacological effect similar to that of lactulose preparations when taking tablets containing lactose as a filler.

The conversion of dietary lactose into lactulose was studied for solutions of lactose in deuterium oxide (D_2O) in the presence of bases (Na_2CO_3/$NaHCO_3$, Na_2CO_3 or KOH) at 37 °C for 24 hours. The degree of conversion of lactose to lactulose was determined by the integrated intensities of the corresponding signals in ^{1}H NMR spectra.

In a slightly alkaline medium simulating physiological conditions and in saliva, the reaction of lactose isomerization into lactulose is relatively successful, but far from complete. With increasing base strength in the sequence Na_2CO_3/$NaHCO_3$ < Na_2CO_3 < KOH and with increasing exposure time, the degree of conversion increases, reaching values of 7–17% after 24 hours.

The observed degree of conversion of lactose to lactulose under slightly alkaline conditions close to physiological ones does not exclude some additional collateral pharmacological action of tablets (or homeopathic granules) containing lactose as a filler.

Keywords: lactose, lactulose, isomerization, NMR