

## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЦУКРОЗАМІННИКІВ

Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П.Комісаренка АМН України  
04114 м. Київ, вул. Вишгородська, 69

*Зроблено аналіз основних наукових праць, присвячених одержанню, біологічній дії, сферам застосування цукрозамінників, обговорюється можливість виробництва деяких з них в Україні.*

*Сделан анализ основных научных трудов, посвященных получению, биологическому действию, сферам применения сахарозаменителей, обсуждается возможность производства некоторых из них в Украине.*

*An analysis has been conducted, of main scientific works dealing with synthesis, biological effect, spheres of application of sweeteners. The prospects of production of some sweeteners in Ukraine, are discussed.*

**Ключові слова:** вуглеводи, цукрозамінник, синтез, біологічна дія, застосування, виробництво.

Відомо, що цукор – легкозасвоюваний дисахарид – сахароза, яку одержують з цукрового буряка або цукрової тростини. В цукровому буряку її вміст складає від 16 до 20%, а в цукровій тростині – 14-26%. Під час гідролізу сахарози утворюються D-глюкопіраноза і D-фруктофураноза, тобто вона є глюкозидофуранозидом. Кислотний або ферментативний гідроліз призводить до утворення глюкози і фруктози. Добова потреба у сахарозі становить 30-50 грамів, однак, людина часто перевищує фізіологічні потреби в ній. Загально світова статистика свідчить про те, що середньорічне споживання цукру у розрахунку на одну людину становить 40-50 кг, тобто 100-150 г на добу, що у 3-4 рази перевищує фізіологічну норму. Таке надмірне споживання цукру та інших вуглеводів, які легко засвоюються, є вагомим чинником ризику виникнення та ускладнення перебігу серцево-судинних, ендокринних та багатьох інших захворювань і паталогічних станів, зокрема підвищення вмісту холестерину в крові, надмірної маси тіла, цукрового діабету та ін. Існує думка, що краще взагалі відмовитись від споживання цукру, називаючи його “білою смертю”, негативні наслідки впливу якого на організм людини значно перевищують позитивні.

Альтернативою цукру є речовини природного або синтетичного походження, що мають солодкий смак, це цукрозамінники. Принциповою їх розбіжністю є наявність енергетичної цінності у перших та її відсутність (або значно знижена) у других.

На відміну від натуральної сахарози, цукрозамінники засвоюються в організмі не так швидко, не створюють переважань для підшлункової залози, у помірних кількостях не призводять до різкого підвищення рівня

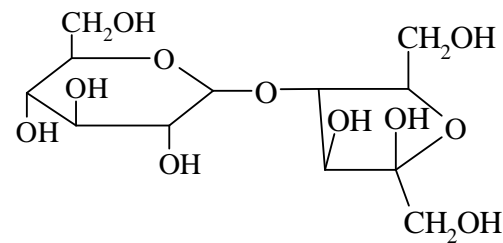
глюкози в крові, що має важливе значення у лікувально-профілактичному харчуванні хворих на цукровий діабет, зменшенні серцево-судинних захворювань [1-3].

Сьогодні в світі виробляється значна кількість цукрозамінників, підсолоджувачів, властивості яких не завжди відомі. Тому основне завдання даного огляду - ознайомити з речовинами, які найбільш можуть бути використані як цукрозамінники, розглянути можливості їх виробництва в Україні.

Із дисахаридів, що мають солодкий смак, відомі мальтоза або солодовий цукор, структурний елемент крохмалю і глікогену. Мальтоза складається із двох молекул глюкози, які з'єднані між собою  $\alpha$ -1,4-глікозидним зв'язком. Її одержують із крохмалю шляхом добавлення солоду. Ізомальтоза теж дисахарид, який відрізняється від мальтози тим, що дві молекули глюкози з'єднані між собою  $\alpha$ -1,6-зв'язком. Вона є структурним елементом глікогену, амілопектину і декстрину. В організмі людини дані дисахариди гідролізуються в глюкозу, тому вони не застосовуються як цукрозамінники [4].

Дисахарид лактоза або молочний цукор синтезується в організмі людини із глюкози і галактози за допомогою ферментів молочної залози. В промисловості її одержують із сироватки молока і вона є важливим енергетичним елементом в харчуванні грудної дитини. Як цукрозамінник її теж не застосовують із-за незначного солодкого смаку (інтенсивності) в порівнянні з сахарозою [5]. Відомий ще дисахарид – трегалоза або грибний цукор, що складається із двох молекул глюкози, зв'язаних глікозидним зв'язком. В промисловості вона отримується шляхом ферментативної обробки крохмалю і по інтенсивності солодкого смаку наполовину уступає цукру. В багатьох країнах її застосовують не як цукрозамінник, а як консервант для обезводнених фруктів і овочів [3].

Із синтетичних дисахаридів найбільш відома лактулоза (4-O- $\beta$ -галактопіранозил-D-фруктоза), яка складається із молекули галактози і фруктози, зв'язаних за допомогою  $\beta$ -1,4-зв'язку.



галактоза

фруктоза

Лактулоза

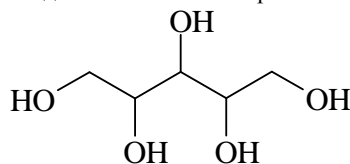
Лактулоза – білий або майже білий кристалічний порошок солодкого смаку, без запаху. Вона не зустрічається в природі і тому в організмі людини відсутні ферменти, які б гідролізували її до галактози і фруктози. Вона проходить через шлунково-кишковий тракт в незмінному вигляді і доходить до товстої кишки де сприяє розмноженню мікроорганізмів

(кишкової флори), які корисні для здоров'я людини особливо при запорах, дисбактеріозі та інших захворюваннях кишечника. Її одержують ізомеризацією лактози і окрім кристалічної форми випускають у вигляді сиропу (дуфулак), який використовується як заміник цукру [6].

Відомо кілька десятків речовин, які можуть бути використані як цукрозамінники, найбільш поширеними з них є фруктоза, ксиліт та сорбіт.

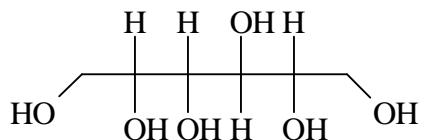
Фруктоза або фруктовий цукор – природна солодка речовина, яка в 1,7 рази солодша за цукор, міститься в фруктах, ягодах, деяких овочах, бджолиному меді, в крові людини від 2 до 9 мг %. Вона легко і повністю засвоюється організмом. Причому на засвоєння потребує менше інсуліну і відноситься до так званих “інсулінонезалежних вуглеводів” і її можуть споживати хворі на цукровий діабет в дозі 30-40 г на добу, разова - не більше 15 г [7-9]. Відомо також, що в більших дозах фруктоза може підвищувати артеріальний тиск і порушувати чутливість до інсуліну. Тому вважають, що “токсичність фруктози” більша за “токсичність глюкози”, коли її вживати в кількостях, що перевищують фізіологічну норму [10].

Ксиліт відноситься до п'ятиатомних спиртів:



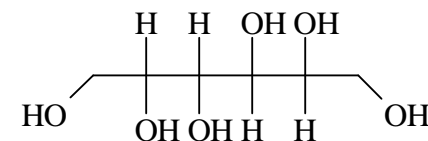
Це біла кристалічна речовина, без запаху, добре розчиняється у воді і має такий же солодкий смак як і цукор, енергетична цінність 4 ккал/г. Його одержують гідролізом бавовняної шелухи, кукурудзяних качанів або березової кори. Спочатку отримують ксилозу, яку відновлюють до ксиліту. На жаль, в Україні виробництво його не налагоджено, хоча його можна отримувати на цукрових заводах без особливих змін технологічного процесу. Ксиліт засвоюється повільніше ніж глюкоза, тому при застосуванні значних доз він затримується в кишечнику, що приводить до його розладу (поносу), причому засвоєння ксиліту майже не залежить від рівня інсуліну в крові. Добова доза – 30-50 г, разова 5-10 г, вживання в кількості більше 50 г в день може викликати понос [11,12].

D-Сорбіт



відноситься до шестиатомних спиртів, має солодкий смак, інтенсивність якого в порівнянні з сахарозою складає 0,6, калорійність близька до цукру – 3,54 ккал/г. Тому його слід обмежувати при застосуванні хворим з надлишковою вагою. Він є проміжним продуктом при синтезі фруктози, сорбози та аскорбінової кислоти. Він теж не виробляється в Україні, а тільки розфасовується [12,13].

Менш важливим як цукрозамінник є D-маніт,

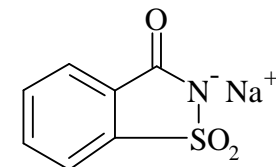


його інтенсивність солодкості в порівнянні з сахарозою складає 0,4-0,7. В промисловості він одержується із морських водорослів або каталітичним гідруванням сахарози. Застосовується в медицині як жовчогінний та діуретичний засіб, а також для профілактики та лікування порушень водно-сольового обміну, добова доза не повинна перевищувати 140-180 г [3, 14].

Як цукрозамінники застосовуються ряд поліолів, серед яких найпоширенішими є лактітол і ерітріол. На відміну від лактози лактітол не гідролізується і погано всмоктується в кишечнику, але метаболізується бактеріями в товстому кишечнику до органічних кислот, які забезпечують енергетичну цінність рівну 2 кал/г, інтенсивність солодкого смаку складає 40% сахарози. Він відноситься до нешкідливих продуктів і повсякденна норма не має обмежень. Ерітрітол – складова частина деяких фруктів (слива, диня, виноград), грибів. Одержують ферментацією соєвого соусу, вина, за інтенсивністю солодкого смаку дорівнює 70% сахарози. Він має дуже низьку енергетичну цінність (0,2 кал/г) і не впливає на підвищення рівня глюкози та інсуліну в крові. Вживання його в дозі 1 г/кг маси тіла не викликає побічної дії у діабетиків. Він добре поєднується з іншими цукрозамінниками, такими, як аспартам і ацесульфам калію, мова про які піде нижче [3].

“Найстарішим” цукрозамінником є сахарин. Історія його використання починається з 1879 р, коли він був випадково синтезований двома американськими хіміками Фахльбергом і Ремсеном. Спочатку він використовувався як антисептик і консервант, потім були помічені солодкі його властивості і він почав використовуватись як цукрозамінник в харчуванні людей. Сахарин в 300 разів солодший за цукор, солодкий смак відчувається навіть при розведенні 1:100000. Однак при концентрації, яка перевищує 0,1% його смак відчувається як гіркий.

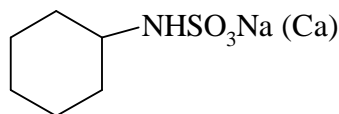
Сахарин – імід о-сульфобензойної кислоти – біла кристалічна речовина без запаху, добре розчиняється в гарячій (1:28) і погано – в холодній воді, і тому частіше використовується натрієва сіль сахарину, яка краще розчиняється у воді:



Він добре поєднується з іншими речовинами, не бере участі в процесах обміну і виводиться приблизно 90% з сечою в незмінному вигляді. Враховуючи це, застосовувати його недоцільно при нирковій недостатності і схильності до

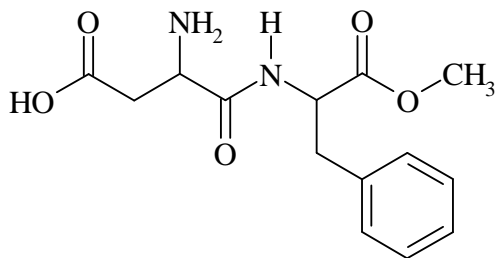
утворення каменів в нирках та сечовому міхурі. В 70-роках ХХ століття з'явилися дані, що сахарин може викликати рак сечового міхура [15, 16]. Сьогодні не існує однозначної думки про канцерогенність сахарину. Ряд авторів вважають, що ризик виникнення раку сечового міхура майже в 10 раз вищий у жінок, що палять, і в 25 раз вищий, якщо вони ще і вживають каву [17, 18]. На основі широкомасштабних досліджень причин виникнення даної патології була встановлена нешкідлива доза застосування сахарину, яка складає 2,5 мг/г. Дієтологи вважають, що його можна застосовувати з іншими цукрозамінниками у співвідношенні 1:10 як добавку у харчуванні людей. Але Фармакологічний комітет України не дозволив реєстрацію як сахарину, так і продуктів, що його містять, у зв'язку з поганою екологічною обстановкою в країні.

Як цукрозамінники з 1950 р в США почали використовувати цикламат – натрієві або кальцієві солі циклогексилсульфаної (цикламової) кислоти



Натрієва сіль цикламової кислоти – білий кристалічний порошок, розчинний у воді (1:5), майже в 50 раз солодший за сахарозу і має кращий солодкий смак, ніж сахарин. Солодкість розчинів цикломату зростає до концентрації 1% і не збільшується при її підвищенні. Звичайно, як і сахарин, цикломат не засвоюються організмом людини, виводяться із сечею у незмінному вигляді. Виявлено, що цикломат як і сахарин, можуть викликати рак сечового міхура у щурів [19, 20]. На основі цих даних в ряді країн (США, Франція, Японія, Великобританія, Польща, СРСР) в 70 роках ХХ століття було заборонено продаж і застосування цикломату. Однак ці рішення були переглянуті, оскільки в експериментах на дослідних тваринах застосовували дуже високі дози, які майже в 500 раз перевищують звичайні, при яких не було виявлено злякисних новоутворень. В 2000 р Європейський союз з харчових продуктів дозволив застосовувати цикломат як цукрозамінник в дозі 10 мг на 1 кг маси тіла. В даний час він застосовується більш ніж в 50 країнах світу, хоча у багатьох спеціалістів відношення до нього насторожене.

Найпоширенішим штучним підсолоджувачем, який використовується більш як у 100 країнах світу, є аспартам – метиловий естер L-аспаргініл-L-фенілаланіну.



Він був відкритий в 1965 р і є структурним С-кінцевим фрагментом ряду фізіологічно-активних сполук пептидної природи (гастрин, холецистокинін,

церулеїн) [21]. По інтенсивності солодкості він перевищує сахарозу в 200 разів. Цікаво, що кожна із амінокислот, які входять в його склад, солодкого смаку не мають.

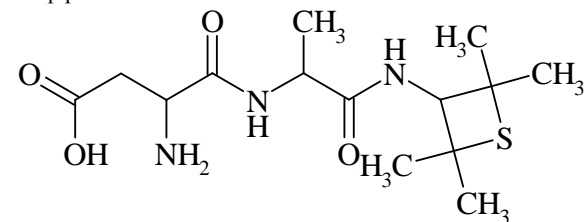
Методи синтезу аспартаму можна розділити на 4 групи:

- 1) методи з використання одночасного захисту аміно- і β-карбокільної груп аспарагінової кислоти [22, 23];
- 2) використання внутрішнього ангідриду аспарагінової кислоти, захищеної по аміногрупі і без її захисту [24];
- 3) етерифікація L-аспаргінілфенілаланіну [25];
- 4) ферментативний синтез [26].

При використанні аспартаму знижується калорійність харчових продуктів. Так, 1 г його містить 4 ккал (16,5 кДж), склянка кави з використанням сахарози має калорійність 168 кДж, а з додаванням аспартаму – 0,81 кДж. Він був ретельно досліджений і було встановлено, що безпечна доза на добу складає 40 мг/кг. Він підсилює солодкий смак сахарози, цикломатів і сахарину, в результаті чого знижується розхід солодких компонентів. Детально досліджено метаболізм аспартаму, вивчено його токсичність [23].

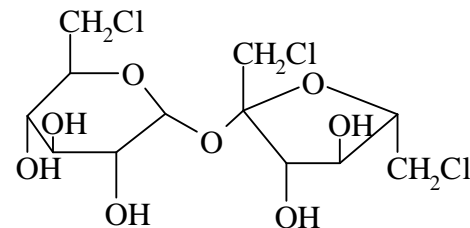
Сьогодні в США використовується до 2000 т аспартаму, що еквівалентно 400 тис. т сахарози. В Україні в 80-роках велися роботи в Інституті біоорганічної хімії НАН України по синтезу аспартаму, але виробництво так і не було налагоджено із-за відсутності вихідних амінокислот.

Важливим синтетичним цукрозамінником пептичної природи є алітам, розроблений фірмою "Pfizer".



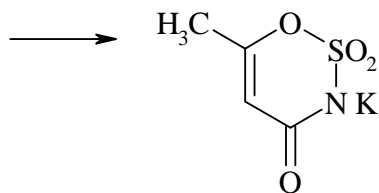
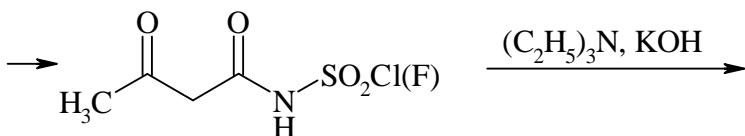
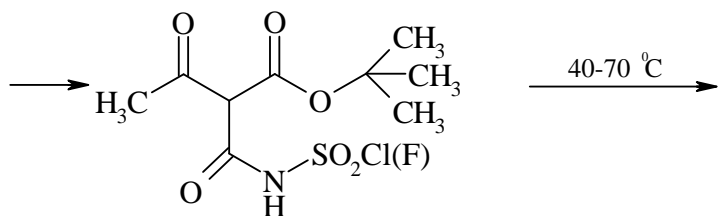
Він в 2000 раз солодший за цукор, має низьку калорійність, добре розчиняється в воді, не змінюється при кип'ятінні, не шкідливий для зубної емалі. Комітет з харчових добавок ВОЗ визначив добову дозу в 1 мг/кг маси тіла. Широкомасштабні дослідження підтвердили його нешкідливість для людей і тварин [3].

Відомим цукрозамінником є сукралоза (спленда), яку отримують заміною трьох гідроксильних груп в сахарозі на хлор [27, 28].



Інтенсивність солодкого смаку перевищує сахарозу в 600 раз. Вона розчиняється у воді, не змінюється при кип'ятінні, не має енергетичної цінності, так як не метаболізується в організмі. Застосовується у вигляді таблеток або порошку замість цукру. Вона не впливає на рівень глюкози і інсуліну в крові, тому може без застережень застосовуватися при цукровому діабеті [29]. Доказана її нешкідливість, комітет з харчових добавок ВОЗ визначив дозу на день – не більше 1 мг/кг маси тіла.

В даний час одним із найбільш вживаним цукрозамінником є ацесульфам калію, вперше одержаний Клаусом і Йенсенем [30-33], взаємодією хлор(фтор)сульфонілізоціанату з трет-бутиловим естером ацетооцтової кислоти



Ацесульфам калію

Він представляє собою – 3,4-дигідро-6-метил-1,2,3-оксатіазин-4-он-2,2-діоксиду калієву сіль, яка відома під комерційною назвою “отізон”. Ацесульфам К – білий кристалічний порошок без запаху, розчинність у воді – 30 г на 100 мл при 20°C, солодкий смак як у глюкози і по інтенсивності перевищує сахарозу в 200 раз. Стійкий до високих температур ( $T_{пл.} > 200^\circ\text{C}$ ),

тому його можна використовувати при виготовленні гарячої їжі, при випічці кондитерських виробів, його розчини можна стерилізувати і пастеризувати. Він добре поєднується з іншими цукрозамінниками [3].

Доказано, що ацесульфам К є нетоксичним –  $\text{LD}_{50}$  при пероральному вживанні складає 7,4 г/кг маси тіла, не включається в обмінні процеси, не акумулюється, виводиться нирками в незмінному вигляді протягом 24 годин [33, 34]. Продукти термічного розкладу ацесульфаму К (ацетоацетамід і ацетоацетамід-N-сульфонової кислоти) теж не проявляють токсичної дії [35, 36].

Всесторонні дослідження анальгетичної, психотропної, діуретичної, бронхолітичної дії, а також вивчення впливу його на серцево-судинну систему, ліпідний обмін доказали, що ацесульфам К є “інертною субстанцією”. Не виявлено мутагенних, канцерогенних, тератогенних і ембріотоксичних властивостей препарату, він не відкладається в тканинах, повністю виводиться організмом. Його вважають ідеальним цукрозамінником для хворих на цукровий діабет, ожиріння, оскільки він не впливає на рівень глюкози, інсуліну, холестерину в крові. Додаткова доза – 9 мг/кг.

В Інституті ендокринології та обміну речовин почались роботи по його синтезу, виходячи із дикетену та сульфамунової кислоти.

На сьогоднішній день цукрозамінники вживають в основному хворі на цукровий діабет (понад 70%), серед інших верств населення, на жаль, цей показник значно нижчий.

В економічно розвинених країнах виробництво та споживання цукрозамінників розвивається швидкими темпами. Ведеться пошук нових малокалорійних продуктів, увагу привертають такі їх джерела, як цитрусові, солодка гала, стевія та ін. Відомі вже такі рослинні натуральні цукрозамінники, як міракулін, стевіозид, тауматин, моннелін, гліцеризод та ін. Еквівалент солодкості деяких з них (тауматин, моннелін) сягає 2000-3000 одиниць щодо цукру. Крім солодкого смаку, вони широко використовуються як лікарські препарати. Так препарати з кореня солодки мають протизапальну, протиалергенну, антибіотичну, противіразову, протипухлинну, радіозахисну та деякі інші властивості, які роблять їх надзвичайно перспективними.

Дотримування здорового образу життя і правильного харчування з застосуванням цукрозамінників дозволить зберегти здоров'я, фізичну активність на довгі роки.

В Україні культивують стевію, в основному в Закарпатті і Криму. Виведено нові сорти цієї рослини – “Берегиня” і “Славута”, вміст солодких речовин в яких становить 14-15%, але відомо, що в Японії вирощують сорти, в яких цей показник складає 20%. Для України необхідно 600-800 га посівів цієї культури. Із одного гектара можна одержати від 140 до 400 кг стевізиду. Враховуючи, що стевіозид у 200-300 разів перевищує солодкість цукру, то один гектар посівів стевії може замінити 300-750 центнерів цукру. Для порівняння – з одного гектара найцукристіші сорти цукрових буряків дають 100-120 центнерів цукру. Стевія не токсична, знижує рівень цукру в крові хворих на цукровий діабет, не впливає на цей рівень у здорових людей, чудовий антиоксидант, знижує кров'яний тиск і рівень холестерину в

крові, гармонізує роботу шлунково-кишкового тракту, підвищує імунітет. Одним словом – стевія – щедрий дар природи. Недаром японці є лідерами у використанні цієї дійсно медової рослини - вона входить до складу біля 40% харчових продуктів. Є надія, що Україна займе достойне місце серед країн світу в культивуванні цієї рослини [37-40].

Як видно з наведеного огляду, Україна тільки починає розвивати виробництво цукрозамінників і вона є приємливим джерелом для вкладання інвестицій як для іноземного, так і українського капіталу в дану галузь.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Брекман И.И., Нестеренко П.Ф. Природные комплексы биологически активных веществ. - Л.; 1988.- 93 с.
2. Крутошипова А., Угер М. Природные и синтетические сладкие вещества. – М.: Мир, 1980.- 117 с.
3. Корпачев В.В. Сахара и сахарозаменители. – К.: Книга плюс, 2004.- 320 с.
4. Haslbeck M., Bachmann W., Mehnert H. // Klin. Wschr.- 1976.-54.- №11.- P.539-542.
5. Рахимов К.Р. Механизмы усвоения лактозы в онтогенезе человека и животных. – Ташкент: ФАН, 1991.- 123 с.
6. Weber F.L. // Scand. J. Gastroenterol. – 1997.- №32.- P. 83-87.
7. Мазовецкий А.Г., Алексеев Ю.П., Клячко В.П. // Пробл. Эндокринологии.- 1973.- №5.- С.114-121.
8. Rodin J., Reed D., Jammer L. // Am. J. Clin. Nutr.- 1988.- №47.- P.683-689.
9. Felin P., Bergmann M. Integrated physiology of carbohydrate metabolism // in book: Rifkin H., Porte D. Diabetes mellitus, theory and practice. Elsevier. – 1990.- P. 51-60.
10. Beck-Nielsen A., Pedersen O., Lindskov H.O. // Am. J. Clin. Nutr.- 1980.- 33.-№ 2.-P.273-278.
11. Клячко В.Р., Перельгина А.А., Домарева И.В. // Сов. Медицина. - 1968.- №3.- С. 78-81.
12. Крышень П.Ф., Гафес Ю.И. Сорбит, ксилит, глицерин и их применение в медицине. – К.: Наукова думка. – 1979.- 288 с.
13. Карамышев А.Н. // Фармакол. Регуляция обменных процессов. – 1972. –Вып. 8.- С. 88-89.
14. Баллюзек Ф.В., Стасюнас Р.П., Стернин М.О. и др. // Клини. Медицина.- 1967.- №3.- С. 33-36.
15. Hoover R.N., Strasser P.H. // Lancet.- 1980.- №1.- P.837-840.
16. Morrison A.S., Buring J.F. // N. Engl. J. Med.- 1980.-№302.- P.537-541.
17. Nejem G.R., Louria D.B., Seebode J.J. et al. // Int.J.Epidemiol.- 1982.- №11.- P.212-217.
18. Miller S.A., Frattali V.P. Saccharin // Diabetes Care.- 1989.- №12.- P.75-80.
19. Price J.M., Biava C.G., Osel B.L. et al. // Science.- 1970.- №167.- P.1131.
20. Went de Vriess van. G.F. et al. // Food Cosm. Tox.- 1975.- №13.- P.415-419.
21. Mazur R.H. // J. Toxicol. Envir. Health.- 1976.- №2.- P.243-251.
22. Швачкин Ю.П., Гирич С.К. // Журн. Общ. Химии.- 1982.- 52.-№12.- С.2791-2792.
23. Mazur R.H., Schlatter J.M. //J.Am.Chem.Soc.- 1968.- №91.- P.2684-2691.
24. Пат. 3901871 (США).  $\alpha$ -L-Aspartil-L-hpenilalanine methyl esters. American Cyanamid Co (США); заявлено 21.09.73; опубл. 26.08.75.
25. Tou J.S., Vineyard B.D. // J. Org. Chem.- 1985.- 50.- №24.-P.4982-4984.
26. Isowa J., Ohmori M., Ichekava T. et al. // Tetrahedron Lett.- 1979.- №28.- P.2611-2612.
27. Knight J. // Cnd. J. Physiol. Pharm.- 1994.- №72.- P. 435-439.
28. Wiet S.G., Beyts P.K. // J. Food Sc.- 1992.- №57.- P.1014-1019.
29. Mezitis N. // Diabetes Care.- 1994.- №19.- P.1004-1005.
30. Clauss K. Jensen. // Angem. Chem.- 1973.- 85.- P.965.
31. Clauss K. // Liebigs Am. Chem.- 1980.- №5.- 494-502.
32. Linkies A., Reuschling. //Sythesis.- 1990.- №5.- S.405-406.
33. Припутина Л.С., ИнгриВ.Г., Печенюк Е.Е. // Рациональное питание. - К.: Здоров'я.- 1990.- №25.- С.42-45.
34. Тютюнник Н.Ю. // Рациональное питание. - К.: Здоров'я.- 1990.- 25.- С.45-46.
35. Andersson H., Asp N-G., Hallmans G. // Scand. J. Nutrition.- 1986.- №30.-P. 78-90.
36. Wanless M. // Diabetes Dialogue.- 1996.- №43.-P.22-24.
37. Корпачев В.В. // Аптека. - 1998.- №50.- С.9.
38. Корпачев В.В. // Аптека. - 1999.- №2.- С.5.
39. Корпачев В.В. // Ліки України. - 1999.- №1.- С.52-54.
40. Сільченкова О. // Науковий світ. – 2004.- №7.- С.13-14.