

Цикламатами называют натриевую соль и кальциевую соль циклогексилсульфамовой кислоты.

Впервые их сладкие свойства обнаружены в 1937 г. Сведом в Иллинойском университете при изучении производных аминсульфо кислот. Было замечено, что если цикламаты попадали на сигареты, последние приобретали сладкий вкус. Практическое их использование как сахарозаменителей началось в США с 1950 г. Вначале использовали натриевую соль, которая обладала более приятным сладким вкусом. Кальциевая соль имела незначительный горьковато-металлический привкус и нашла применение в консервной промышленности в силу ее более выраженной устойчивости к нагреванию. Кроме того, кальциевую соль рекомендуют лицам, которым противопоказано употребление натрия.

Натриевая соль цикламовой кислоты представляет собой белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде (1:5). Водные растворы имеют нейтральную реакцию. Она в 30-50 раз слаще сахарозы и обладает более приятным сладким вкусом, чем сахарин. В присутствии органических кислот, например, во фруктовых соках, сила сладости по сравнению с сахаром повышается в 80 раз. Сладость растворов цикламата натрия возрастает до концентрации 1%, а в дальнейшем не изменяется. Цикламаты относятся к бескалорийным сахарозаменителями.

При исследовании обмена цикламата у экспериментальных животных и человека обнаружено, что коэффициент его абсорбции невелик (около 37%). По-видимому, этим можно объяснить послабляющее действие, которое большинство авторов связывают с повышением осмотического давления в кишечнике (Т. Friedmann и соавт., 1972; P.G. Branton

и соавт., 1973;

W

.

Low

, 1979; K.

Hwang

, 1966). Резорбированный цикламат обнаруживается главным образом в крови, почках, печени, сердце и легких. Он переходит также в молоко и проникает через плацентарный барьер. Цикламат на 70 % связывается с белками крови, которые взаимодействуют с различными лекарствами, эндогенными гормонами, пищевыми продуктами и другими веществами. Установлено, что резорбция цикламата натрия угнетается фенобарбиталом, а повышается кофеином и лимонной кислотой. Большое влияние на резорбцию оказывает значение pH. Большая часть принятого цикламата (60 %) выделяется в неизменном виде кишечником, около 35-40 %

— почками. С помощью меченого изотопом цикламата было установлено, что он

может проникать через плаценту. Его вводили внутривенно пяти женщинам, которые планировали прерывание беременности. После этого цикламат был обнаружен в крови и тканях плода (

R

.

M

.

Pitkin

и соавт., 1970).

Основными метаболитами, которые обнаруживаются в моче человека, являются циклогексиламин и дициклогексиламин. В дальнейшем циклогексиламин в организме метаболизируется незначительно. Его обмен идет через гидроксильные кольца циклогексана (у крыс), путем дезаминирования (у человека), гидроксирования кольца и дезаминирования (у морских свинок и кроликов). Степень превращения цикламата в циклогексиламин в организме человека составляет 30 % (A. Suenaga и соавт., 1983; A. C ollings , 1989). Отмечалось, что при сахарном диабете обмен цикламата замедлен.

При одновременном приеме цикламата и антибиотиков выделение циклогексиламина уменьшается. Поэтому сделан вывод, что флора кишечника в основном отвечает за его метаболизм. В поддержку этого предположения свидетельствует еще тот факт, что у животных в гомогенате печени ни в одном из опытов не было обнаружено образования циклогексиламина. Другие вещества также оказывают влияние на метаболизм цикламата и соответственно на выделение его метаболитов. Так, фенилбутазон и фенобарбитал способствуют повышению выделения циклогексиламина, циклогексанола и циклогексанона, в то время как толбутамид только увеличивает выделение циклогексиламина.

Опыты на крысах показали, что LD50 для цикламата при пероральном введении равно 12 г/кг, при внутривенном — 3,5 г/кг. В хронических исследованиях токсичности цикламата на экспериментальных животных выявлено заметное влияние препарата на снижение их массы ( Sabrim и соавт., 1969). Введение цикламата до или во время беременности уменьшает у крыс и морских свинок число имплантаций и величину плодов (

J

Sultemeier

, 1969). Рассасывание и число погибших плодов повышалось до отмены препарата. В опытах на мышах установлено, что сахарин, дульцин и цикламат оказывали

терато-генное действие и были токсичны для эмбрионов (R

.  
Tanaka  
, 1964). В последующем эти эксперименты были повторены и их результаты подтверждены, поэтому не рекомендуют применять цикламат во время беременности и в питании детей.

На основании опытов с крысами, которые ежедневно получали цикламат в дозе 20 мг/кг, сделан вывод об изменении поведения потомства, которое заключалось в гиперактивности. Этот факт послужил основанием для опроса 975 женщин со здоровым потомством и 247 женщин с детьми, имеющими замедленное развитие. При этом была установлена четкая и явная зависимость между потреблением цикламата и рождением детей с нарушением поведения. Но так как не были изучены и учтены другие сопутствующие факторы, как, например, возрастная структура матерей, полученные данные следует оценивать критически (D. Stone и соавт., 1970,1971).

В 1968 г. в опытах на животных установлено, что цикламат может вызывать повреждение печени и изменения в системе кровообращения (E. Gottinger и соавт., 1968; A. Ассате, 1970). В 1969 г. в экспериментах на морских свинках отмечено, что повреждение паренхимы эпителия печени и почек, а также увеличение  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы наступают в результате гепатотоксического действия цикламата (K.

Hagmuller  
и соавт., 1969). Определенный интерес представляют сообщения о том, что цикламат в опытах на животных уменьшал гипогликемическое действие толбутамида и хлорпропамида, что указывает на не вполне выясненное действие цикламата на поджелудочную железу (R

.  
Lockwood

,  
R

.  
Dixon  
, 1969).

Наиболее важным из открытий явилась способность цикламата вызывать у опытных животных нарушение развития и рак мочевого пузыря (J. Price и соавт., 1970). В исследованиях на крысах была установлена прямая связь между введенной дозой

циклогексиламина и процентом поломок хромосом в клетках спермы и костного мозга. Установлено, что кальциевая соль циклогексиламино-К-сульфоновой кислоты, подобно сахарину, стимулирует появление опухолей мочевого пузыря у крыс (до 60 %), которым предварительно вводили не канцерогенную метилнитрозомочевину. В опытах на хомяках, которые получали циклогексиламин в дозе 200 мг/кг, установлено статистически достоверное увеличение аберрации хромосом (

G

.  
T

.  
de

Went

и соавт., 1975). Показано, что цикламаты индуцируют разрыв хромосом лейкоцитов и мононуклеаров человека (

D

.  
Stone

и соавт., 1969).

На основании экспериментальных данных, приведенных выше, и в соответствии с предписанием о мерах предосторожности FDA издала распоряжение всем производителям и промышленным потребителям в США прекратить к концу 1969 г. производство и продажу цикламата. 18 октября 1969 г. ВОЗ опубликовала решение о запрещении продажи пищевых продуктов и напитков, содержащих цикламат, после 1 февраля 1970 г. ( G.T. Bryan, E. Erturk, 1970;

J

.  
M

.  
Price

и соавт., 1970). Сходные запреты были опубликованы и в других странах: Франции

(  
V

.  
Vorcaru

, 1970), Швеции, Финляндии, Канаде, Японии, Великобритании и Польше. Подобный запрет был и в СССР.

Однако в дальнейшем эти решения начали пересматривать. Так, на Международном симпозиуме, посвященном сладким веществам, который состоялся в 1973 г. в Ганновере, данные о канцерогенном действии цикламата были признаны сомнительными на том

основании, что в экспериментах применяли слишком высокие дозы, превышающие обычные в 500 раз, тогда как при меньших дозах препарата у крыс и мышей не выявили развития опухолей ни в мочевом пузыре, ни в других органах.

В 1984 г. Cancer Assessment Committee США и Администрация по лекарствам, а в 1985 г. Национальная Академия Наук США подтвердили безопасность цикламата. К такому же решению пришел в 2000 г. научный комитет по пищевым продуктам ЕС.

Максимальное потребление цикламата, безопасное для здоровья, согласно рекомендациям Объединенного экспертного комитета по пищевым добавкам

FAO

/

ВО

3 (с учетом 100-кратного коэффициента безопасности), в пересчете на цикламтовую кислоту составляет 11 мг/кг, а согласно рекомендациям научного комитета по пищевым продуктам Европейской комиссии — 7 мг/кг.

В настоящее время употребление цикламата разрешено более чем в 50 странах мира, несмотря на то, что у некоторых специалистов отношение к нему продолжает оставаться настороженным.