

История использования сахараина начинается с 1879 г., когда два американских химика из Университета Джона Гопкинса Фахльберг и Ремсен случайно его синтезировали.

Сначала он использовался как антисептик и консервант, тормозящий ферментацию пищи. Однако вскоре были обнаружены его сладкие свойства, и он на долгие годы вошел в качестве сахарозаменителя в питание людей.

Сахарин является наистарейшим синтетическим сахарозаменителем. Его сладость превышает таковую сахарозы в 300 раз, а сладкий вкус может ощущаться в разведении 1 часть на 100 000. Однако в концентрации, превышающей 0,1 %, его вкус ощущается как горький.

Франция была первой страной, которая в 1880 г. запретила употребление, импорт и производство сахараина как вредного продукта. Аналогичные решения приняли и другие европейские страны.

Начиная с 1884 г., в США Фахльберг наладил производство сахараина. В это время доктор Н. Wiley, руководитель отделения химии Отдела сельского хозяйства США попытался приостановить употребление этого соединения в стране. Он сформировал "токсикологическую группу" из 12 волонтеров для оценки отдельных ингредиентов пищи, некоторые из них в том числе и сахарин, были признаны токсическими. После проведения исследований Н. Wiley рекомендовал президенту Теодору Рузвельту запретить использование сахараина, так как он "высоко вредный для здоровья". Однако президент раздраженно ответил: "Вы говорите, он вреден для здоровья? Почему же доктор Рикси дает мне его каждый день? Любой, кто говорит, что сахарин вреден для здоровья, является идиотом" (

F

.

C

.

Morris

, 1980). Для того чтобы получить научное подтверждение опасности сахараина, Рузвельт в 1907 г. сформировал комиссию для исследования его влияния на питание и здоровье людей. При этом он возглавил Совет научных экспертов. После рассмотрения

имеющихся данных Совет признал возможным применение сахарина как пищевой добавки (М.

Allen

, 1973).

В Европе заметное повышение потребления сахарина стало наблюдаться в течение второй мировой войны в связи с недостатком сахара. Однако его применение, особенно при изготовлении пищи, ограничивалось горьким послевкусием и лабильностью к температуре (M.F. Cranmer, 1980).

Сахарин является имидом о-сульфобензойной кислоты и представляет собой бесцветные кристаллы без запаха, хорошо растворимые в горячей (1:28) и плохо — в холодной воде. В продажу обычно поступает натриевая соль сахарина, которая лучше растворяется в воде и была известна ранее под названием "кристаллоза". При кипячении в водном растворе сахарин образует о-сульфамидбензойную кислоту, обладающую не сладким, а горьким вкусом.

Поступая в организм, сахарин всасывается не полностью. Около 6-8 % введенного вещества выделяется с калом, а около 90 % — с мочой в неизменном виде. Период полувыведения составляет 20-30 мин. Примерно 1 % сахарина метаболизируется в организме до о-сульфамидбензойной кислоты и о-сульфобензойной. После введения он накапливается больше всего в мочевом пузыре, в меньшей степени — в почках, печени, легких и селезенке. Сахарин проникает через плацентарный барьер и накапливается в органах плода, выделяясь более медленно, чем из организма матери.

В течение длительного периода применения сахарина были отмечены лишь единичные побочные явления — он повышал диурез (что заставило ограничить дозу до 0,01-0,05 г в день), в редких случаях наблюдалась фотосенсибилизация. Полуметальная доза сахарина для мышей и крыс составляет 175 г/кг.

Однако в 70-х годах прошлого столетия возникли сомнения относительно безвредности сахарина, так как было обнаружено, что его употребление может способствовать развитию рака мочевого пузыря у экспериментальных животных. Так, G. Bryan (1970) обнаружил рак мочевого пузыря при инстилляции или введении сахарина в корм крысам. Затем эти данные подтвердили и другие исследователи (

G

.
R
.
Howe
и соавт., 1977;
R
.
N
.
Hoover
,
P
.
H
.
Strasser
1980;
A
.
S
.
Morrison
,
J
.
E
.
Buring
, 1980). По-казано, что в больших дозах сахарин также приводит к разви-тию опухолей у животных второго поколения. Кроме того, до-казано его коканцерогенное действие, когда он способствовал ускоренному развитию опухолей мочевого пузыря у крыс при введении нитрозомочевина. Злокачественное перерождение наблюдалось, если доза сахараина составляла от 1 до 10 % об-щей массы корма, а при внутрибрюшинном введении — от 50 до 200 мг/кг. Некоторые исследователи при внутрибрюшин-ном введении сахараина наблюдали повышение содержания ДНК в печени и почках, что может являться следствием разры-ва спирали молекулы (
R
.
M
.
Hicks
и соавт., 1973).

Безопасность сахараина оценивал Объединенный комитет экспертов FAO/ВОЗ по

пищевым добавкам на 11-й и 18-й сессиях в 1968 и 1974 гг. соответственно. В то время были установлены уровни безусловно допустимого суточного потребления сахараина (ДСП) — до 5 мг на 1 кг массы тела — и условно допустимого потребления (в диетических целях) — 15 мг на 1 кг массы тела. На совещании в Женеве в апреле 1977 г. Объединенный комитет экспертов рассмотрел данные трех исследований канцерогенности сахараина, в которых наблюдалось значительное повышение частоты возникновения опухолей мочевого пузыря у поколения

Fj
крыс-самцов, пищевой рацион которых содержал 5
%
или более сахараина. В этих исследованиях, отличавшихся от предыдущих долгосрочных экспериментов, животные получали сахарин с молоком матери, а затем в течение всей жизни (О.М.

Jensen

, С.

Kamby

, 1982). Гипотеза о том, что о-толуолсульфонамид — основная примесь сахараина — может быть канцерогеном, была исключена, поскольку это соединение само по себе не вызывало опухолей мочевого пузыря у крыс (

D

.

L

.

Arnold

и соавт., 1980). Кроме того, опухоли мочевого пузыря наблюдались и при использовании сахараина, не содержащего этой примеси. Сахарин не вызывал опухолей мочевого пузыря во многих других стандартных долгосрочных исследованиях, в ходе которых этот продукт давали нескольким видам животных. Изучение мутагенности сахараина дало как положительные, так и отрицательные результаты. Эта несогласованность объяснялась присутствием какой-то еще не идентифицированной примеси, являющейся сильным канцерогеном. Возможно, что сахарин действует как вещество, способствующее развитию опухолей (коканцероген).

Принимая во внимание озабоченность по поводу возможного вредного действия сахараина на человека, Объединенный комитет экспертов заменил ранее установленное безусловное для человека ДСП 5 мг/кг на 2,5 мг/кг и отменил прежнее условное ДСП 15 мг/кг.

Целесообразно описать подробные исследования канцерогенности сахараина, которые были проведены в Институте питания АМН СССР на крысах и мышах (А.С. Ивашкина, Г.Н. Архипов, 1980). При этом изучался основной путь введения сахараина в организм животных — с кормом в дозе 2500 мг/кг (1/10 БД50). Кроме того, сахарозаменитель в

парафино-сахариновом депо инокулировали под кожу крыс и в 13 Уо аце-тоновом растворе апплицировали на кожу мышей. Также изучали действие сахараина, вводимого с кормом, на развитие индуцированных бензпиреном кожных опухолей у мышей и на процесс спонтанного канцерогенеза.

В опыте на крысах при введении препарата с кормом на фоне контрольных животных, содержащихся на стандартном рационе, канцерогенность сахараина была очевидной. У крыс, получавших сахарин, возникли опухоли в тех органах и тканях, в которых у контрольных животных они не наблюдались совсем или наблюдались в единичных случаях. Так, опухоли развились в мочевом пузыре и предстательной железе у 7 подопытных животных, тогда как у контрольных крыс опухоли этой локализации отсутствовали. У подопытных животных развилось также 12 опухолей подкожной клетчатки, в контроле — только 1 опухоль. Суммарный выход опухолей у подопытных животных почти втрое (31 животное с опухолями) превышал этот показатель в контроле (опухоли у 11 крыс). В других опытах (инокуляция под кожу, кожная аппликация, сочетание с бензпиреном) не было выявлено ни бластомогенной активности, ни способности сахараина модифицировать опухолевый процесс. На основании проведенных исследований авторы сделали вывод, что сахарин обладает канцерогенной активностью и не может быть рекомендован в качестве пищевой добавки.

В отличие от экспериментальных исследований, подтверждающих канцерогенные свойства сахараина, при изучении его влияния на людей получены разноречивые результаты. В основном проводились исследования, направленные на освещение двух типов.

1. Насколько часто люди, у которых обнаружены опухоли мочеполовой системы, употребляли сахарин.
2. Как часто возникают опухоли мочевого пузыря среди популяции людей, применяющих различные продукты.

В 1980 г. опубликованы данные исследований (592 больных раком нижнего отдела мочевыводящих путей и 536 здоровых лиц), в которых установлено, что для людей, регулярно потреблявших сахарин в течение десяти лет, опасность заболеть раком мочевого пузыря была на 10 % выше, чем у людей, не употреблявших сахараина (New Sci

entiste

, 1980, 85, 1198, 816). Эти результаты заставляют задуматься, несмотря на то, что такая степень риска является невысокой и не возрастает при увеличении количества потребляемого сахарина (

New

England

J

.

Med

.,

V

. 302,

P

. 538).

Ранее эпидемиологи Американского фонда здоровья не выявили увеличения риска заболевания раком мочевого пузыря для лиц, потребляющих сахарин. Кроме того, в других эпидемиологических исследованиях, проведенных среди больных сахарным диабетом, также не обнаружили повышенного риска в отношении возникновения рака мочевого пузыря. Однако эти исследования были несовершенными (недостаточные масштабы выборки, неоднородность изучаемых групп населения, неизбежные статистические ограничения). В то же время, обе группы исследователей пришли к заключению, что нецелесообразно исключать сахарин из числа веществ, обладающих потенциальным канцерогенным эффектом, поскольку для проявления его отрицательного действия, возможно, необходим значительный промежуток времени, например 40-50 лет.

Учитывая, что в пище сахарин употребляется в дозах, намного меньших (в 50-100 раз), чем те, которые использовали в экспериментах на животных, а также то, что не были получены убедительные доказательства как отсутствия его канцерогенного эффекта и абсолютной безопасности, так и способности вызывать развитие опухолей у людей, во многих странах он применяется с определенными ограничениями. Так, в СССР, согласно ГОСТу, его количество в готовом продукте не должно было превышать 0,015-0,020 % и потребителя необходимо было поставить в известность о том, что отпускаемый продукт приготовлен на сахарине (указание на этикетке). Отмечалось, что постоянное его применение нежелательно. При этом он ограниченно использовался в производстве некоторых диетических напитков, кондитерских и хлебобулочных изделий, а также особых зубных паст. Продукты с добавлением сахарина должны были относиться к категории диетических. Однако в настоящее время он употребляется редко. Сахарин если и применяется, то добавляется в незначительных количествах к другим заменителям сахара и редко — самостоятельно. В некоторых странах Западной Европы на столах рядом с сахаром находятся пакетики, содержащие смесь 40 мг одного из

безопасных сахарозаменителей и 4 мг сахарина. Сочетание двух сахарозаменителей позволяет усилить сладкий вкус, значительно снизить их дозу и неприятный привкус.

Учитывая, что сахарин практически не метаболизируется в организме, применение его было противопоказано при почечной недостаточности и склонности к образованию камней в почках и мочевом пузыре (более 90 % поступившего в организм сахарина выводится в неизменном виде через почки). Поэтому его нельзя безоговорочно рекомендовать больным сахарным диабетом, у которых одним из осложнений заболевания часто является почечная недостаточность.

Институт питания РАМН также не рекомендовал применять сахарин в питании беременных женщин и детей, поэтому данный продукт нельзя регистрировать как "подсластитель для детских лекарственных форм".

Благодаря своей высокой сладости он нашел применение также в качестве диагностического средства при исследовании транспортной функции мерцательного эпителия. Разработчики этого метода предлагают помещать крупинку натриевой соли сахарина диаметром 0,6 мм на верхнюю поверхность нижней носовой раковины, отступя 5 мм от места прикрепления ее переднего конца, при этом время появления вкусового ощущения у здоровых лиц равняется в среднем 14 мин 55 с. Исследователи дают высокую оценку этому тесту и рекомендуют использовать его не только для диагностики синдромов цилиарной дискинезии, но и дифференциации различных форм ринита. Данный метод оказался наиболее простым и таким же информативным, как регистрация движения радиоактивных частиц, что позволило рекомендовать его для использования в широкой клинической практике. Единственным недостатком пробы является невозможность ее применения у детей младшего возраста (Г.В. Лавренова, 1987).

Возвращаясь к теме о безвредности сахарина, необходимо отметить, что, по мнению специалистов, ни одно вещество не может считаться безопасным для человека, если в опытах оно оказалось канцерогенным или бластомогенным (вызывающим рак или другие опухоли) для какого-либо вида животных, причем в любой дозе при одном или различных путях введения. Поэтому после того как Канадский отдел здравоохранения сообщил о том, что рак мочевого пузыря был обнаружен во второй генерации крыс-самцов, конгресс США объявил мораторий на его использование до получения дополнительных данных о его безопасности. В апреле 1983 г. президент Р. Рейган подписал это решение и определил термин моратория до 22 апреля 1985 г. Были проведены дополнительные исследования, в одном из которых анализировались

гистологические изменения в срезах мочевого пузыря людей, у которых зафиксированы клетки с нетипичными ядрами. Всего было исследовано 6503 среза от 282 пациентов. При этом не было обнаружено взаимосвязи между изменениями эпителия мочевого пузыря и употреблением искусственных сахарозаменителей. Эти работы были опубликованы Аурбахом и Горфинкелем в 1989 г. Кроме того, опубликованы также результаты еще одного исследования, проведенного группой врачей, которые ранее, в 1977 г., обнаружили повышение риска от употребления сахарина у мужчин (фактор вероятности 1,6), но не у женщин (проанализированы данные 480 мужчин и 152 женщин). В 1988 г. эта группа исследователей представила в печать результаты анализа 826 случаев гистологически подтвержденного рака мочевого пузыря. При этом относительный риск его развития, по мнению авторов, не имел связи с употреблением синтетических сахарозаменителей, включая сахарин.



После проведенного широкомасштабного эпидемиологического исследования причин возникновения рака мочевого пузыря в Канаде один из руководителей этих работ, доктор С. Миллер, высказал заключение, что риск возникновения данного заболевания при употреблении сахарина в 2 раза меньше, чем "при посещении доктора или употреблении кофе. Риск развития рака мочевого пузыря почти в 10 раз выше у женщин, курящих сигареты, и в 25 раз выше, если при этом также употреблять кофе" (G

.
R

.
Nujem

и соавт., 1982;

S

.
A

.
Miller

,
V

.
P

.
Frattal

, 1989;

R

.

W

·
Morgan

,
M

·
G

·
Jain
, 1974).

Удалось также определить наиболее вероятные причины канцерогенного действия высоких доз сахарина у крыс. Установлено, что гиперплазия и стимуляция активности эпителия мочевого пузыря наблюдается при введении сахарина выше 5 % в диете на фоне повышения концентрации натрия и pH. Эта реакция организма является неспецифической, но именно она, как считают исследователи, ответственна за негативные эффекты сахарозаменителя. Известно, что высокие концентрации других неорганических ионов в диете стимулируют канцерогенез в мочевом пузыре в аналогичных условиях. Поэтому органическая часть молекулы натриевой соли сахарина, по мнению экспертов, в данном процессе не принимает участия.

Исходя из противоречивости всех данных, полученных за весь период применения сахарина, главная регламентирующая организация США, Администрация по пищевым продуктам и лекарствам (FDA), в 1993 г. разработала положение о применении этого сахарозаменителя, обязав производителей на упаковке продуктов делать следующую надпись: "Использование этого продукта может быть опасным для вашего здоровья. Этот продукт содержит сахарин, который, как установлено, может вызывать рак у лабораторных животных". С такой надписью американская компания "Sweet'n Low" выпускала сахарин в продажу, пока не заменила его на другие, более безопасные вещества (рис.).

В Западной Европе было принято несколько другое решение. В 1993 г. Объединенный экспертный комитет по пищевым добавкам FAO/ВОЗ в 41-м докладе признал недостаточными результаты проведенных ранее исследований для утверждения о канцерогенной опасности сахарина для человека. При этом комитет установил дозу ежедневного применения сахарина 0-5 мг/кг вместо принятой ранее 0-2,5 мг/кг, исходя из максимальной дозы, не вызывающей токсических явлений при назначении крысам в двух поколениях и равной 500 мг/кг с учетом фактора безопасности, равным 100. Особо подчеркивалось, что сахарин может применяться только в диетическом питании.

Следует так же отметить, что сахарин не является жизненно необходимым лекарственным средством, чтобы обсуждать возможности его применения при спорных вопросах его повышенной опасности для здоровья. Особенно это касается людей, живущих в неблагоприятной экологической среде. Сахарин без особого труда может быть заменен. Какой смысл использовать потенциально сомнительные пищевые добавки, когда есть безвредные? Поэтому в Фармакологическом комитете Украины было принято решение: учитывая неблагоприятную экологическую обстановку в Украине, не проводить регистрацию сахара и продуктов, его содержащих (сукразид, сукравит и др.). Одновременно Ученый совет НИИ эндокринологии и обмена веществ АМН Украины не рекомендовал применение сахара в качестве сахарозаменителя у больных сахарным диабетом. В тоже время, специалисты считают возможным его использование для широкого применения в смеси с другими безопасными сахарозаменителями в соотношении 40:4 (сахарозаменитель:сахарин) только в диетических продуктах как "добавку к пище", но не "пищевую добавку".