

УДК 547.458.2+547.583.2+612.396.2

## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЦУКРОЗАМІННИКІВ

Я.Г.Бальон, О.В.Сімуров

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України,  
04110, м. Київ, вул. Вишгородська, 69

*Ключові слова: вуглеводи; цукрозамінник; синтез; біологічна дія; застосування; виробництво*

**Проаналізовані основні наукові праці з одержання, біологічної дії, сфери застосування цукрозамінників та розглянута можливість виробництва деяких з них в Україні.**

### **SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF SWEETENERS**

**Ya. G. Balyon, A. V. Simurov**

**The main scientific works dealing with the synthesis, biological effect, spheres of application of sweeteners have been analyzed. The prospects of production of some sweeteners in Ukraine are being discussed.**

### **СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА САХАРОЗАМЕНИТЕЛЕЙ**

**Я.Г.Бальон, А.В.Симуров**

**Проанализированы основные научные труды по получению, биологическому действию, сферам применения сахарозаменителей и высказана возможность производства некоторых из них в Украине.**

Відомо, що цукор — легкозасвоюваний дисахарид сахароза — одержують з цукрового буряка або цукрової тростини. У 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 приводить до утворення глюкози і фруктози. Добова потреба у сахарозі становить 30-50 г, проте людина часто перевищує фізіологічні потреби в ній. Загальносвітова 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 патологічних станів, зокрема, підвищення вмісту холестерину в крові, надмірної маси тіла, цукрового діабету та ін. Існує думка, що краще взагалі відмовитися від споживання цукру, який ще носить назву "білої смерті", негативні наслідки впливу якого на організм людини значно перевищують позитивні.

Альтернативою цукру є речовини природного або синтетичного походження, що мають солодкий смак, так звані цукрозамінники, принциповою особливістю яких є відсутність (або значна зниженість) енергетичної цінності.

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 кількості серцево-судинних захворювань [1-3].

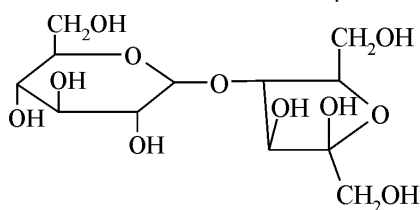
На сьогодні у світі виробляється значна кількість цукрозамінників, підсолоджувачів, властивості яких не завжди відомі. Тому основне завдання даного огляду — ознайомити з речовинами, які найчастіше можуть бути використані як цукрозамінники, розглянути їх біологічні властивості та залучити наукову громадськість до налагодження їх виробництва в Україні.

Із дисахаридів, що мають солодкий смак, відомі мальтоза або солодовий цукор — структурний елемент крохмалю і глікогену, що складається із двох молекул глюкози, з'єднаних між собою  $\alpha$ -1,4-глікозидним зв'язком. Його одержують при додаванні до крохмалю солоду. Ізомальтоза теж відноситься до типу дисахаридів, які відрізняються від мальтози тим, що дві молекули глюкози з'єднані між собою  $\alpha$ -1,6-зв'язком. Вона є структурним елементом глікогену, амілопектину і декстрини. В організмі людини вказані дисахариди гідролізуються до глюкози, 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. У промисловості її одержують із сироватки молока і вона є важливим енергетичним елементом у харчуванні грудної дитини. Як цукрозамінник її теж

не застосовують через слабкий солодкий смак (інтенсивність) у порівнянні з сахарозою [5]. Відомий ще дисахарид — трегалоза або грибний цукор, що складається із залишків двох молекул глюкози, з'єднаних глікозидним зв'язком. У промисловості її отримують ферментативною обробкою крохмалю, а за інтенсивністю солодкого смаку вона вдвічі поступається цукру. В багатьох країнах її застосовують не як цукрозамінник, а як консервант для зневоднених фруктів і овочів [3].

Із синтетичних дисахаридів найбільш відома лактулоза (4-О-β-галактопіранозил-D-фруктоза), яка складається із залишків молекул галактози і фруктози, зв'язаних за допомогою β-1,4-зв'язку:



Лактулоза

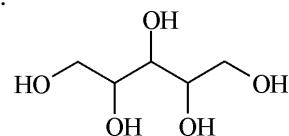
Лактулоза — білий або майже білий кристалічний порошок солодкого смаку, без запаху. Її немає в природі, і тому в організмі людини відсутні ферменти, які б гідролізували її до галактози і фруктози. Лактулоза проходить через шлунково-кишковий тракт незмінною і доходить до товстої кишки, де спричиняє розмноження мікроорганізмів (кишкової флори), корисних 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 замітник цукру [6].

Серед декількох десятків речовин, які можуть бути використані як цукрозамінники, найбільш поширеними є фруктоза, ксиліт та сорбіт.

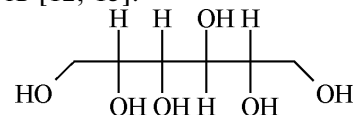
Фруктоза або фруктовий цукор — природна речовина, яка в 1,7 рази солодша за цукор, міститься у фруктах, ягодах, деяких овочах, бджолиному меді, в крові людини від 2 до 9 мг %. Вона легко і повністю засвоюється організмом, причому на засвоєння потребує менше інсуліну і тому відноситься до так званих “інсулінонезалежних вуглеводів”. Її можуть споживати хворі на цукровий діабет в дозі 30-40 г на добу, разово — 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 від “токсичності глюкози”, коли її вживати в кількостях, які перевищують фізіологічну норму [10].

Ксиліт, що відноситься до п'ятиатомних спиртів, є безбарвною кристалічною речовиною без запаху добре розчинною у воді і має такий же солодкий смак, як і цукор, енергетична цінність 4 ккал/г. Одержують гідролізом бавовняного лущиння, кукурудзяних качанів або березової кори.

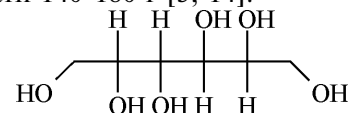
Спочатку отримують ксилізу, яку відновлюють до ксиліту. На жаль, в Україні його виробництво не налагоджене, хоча ксиліт можна отримувати на цукрових заводах без особливих змін технологічного процесу. Ксиліт засвоюється повільніше, ніж глюкоза, тому при застосуванні значних доз він затримується в кишечнику, що призводить 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 на день може спричинити 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. D-Сорбіт теж не виробляють в Україні, а тільки розфасовують [12, 13].



Менш важливим як цукрозамінник є D-маніт, інтенсивність його солодкості порівняно з сахарозою складає 0,4-0,7. У промисловості одержують із морських водоростей або каталітичним гідруванням сахарози. Застосовується в медицині як жовчогінний та діуретичний засіб, а також для профілактики і лікування порушень водно-сольового обміну, добова доза споживання не повинна перевищувати 140-180 г [3, 14].

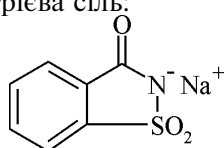


Як цукрозамінники застосовується ряд поліолів, серед яких найпоширенішими є лактімол і еритріол. На відміну від лактози лактинол не гідролізується і погано всмоктується в кишечнику, але метаболізується бактеріями в товстому кишечнику до органічних кислот, які забезпечують енергетичну цінність у 2 ккал/г, інтенсивність солодкого смаку складає 40% сахарози. Відноситься до нешкідливих продуктів і повсякденна норма не має обмежень. Еритріол — складова частина деяких фруктів (сливи, дині, винограду), грибів. Одержують ферментацією соєвого соусу, вина, за інтенсивністю солодкого смаку дорівнює 70% сахарози. Має дуже низьку енергетичну цінність (0,2 ккал/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 хворих

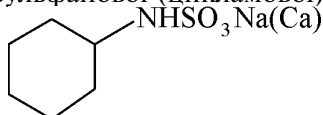
на діабет. Добре поєднується з такими цукрозамінниками, як аспартам і ацесульфам калію, мова про які піде нижче [3].

“Найстарішим” цукрозамінником є сахарин, історія використання якого розпочинається з 1879 р., коли він був випадково синтезований американськими хіміками Фахльбергом і Ремсеном. Спочатку його застосовували як антисептик і консервант, а потім, виявивши солодкі властивості, почали використовувати як цукрозамінник у харчованих людей. Сахарин у 300 разів солодший за цукор, солодкий смак відчувається навіть при розведенні 1:100 000. Однак при концентрації, яка перевищує 0,1%, його смак відчувається як гіркий.

Сахарин — імід орто-сульфобензойної кислоти — біла кристалічна речовина без запаху добре розчинна в гарячій (1:28) і погано — в холодній воді, тому частіше використовується її краще розчинна у воді натрієва сіль:



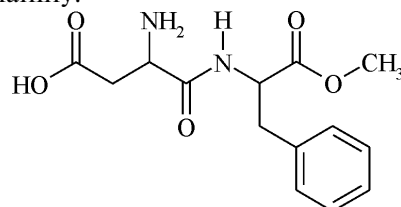
Сахарин добре поєднується з іншими речовинами, не бере участі в процесах обміну і виводиться приблизно на 90% з сечею в незмінному вигляді. Враховуючи це, застосовувати його нецільно при нирковій недостатності і схильності до утворення каменів у нирках та сечовому міхурі. У 70-х роках ХХ століття з'явилися повідомлення, що сахарин може викликати рак сечового міхура [15, 16]. На сьогодні не існує однозначної думки про канцерогенність сахарину. Ряд авторів вважає, що ризик виникнення раку сечового міхура майже в 10 разів вищий у жінок, що палять, і в 25 разів 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 поки-що Фармакологічний комітет України не дав дозволу на реєстрацію сахарину. Як цукрозамінники з 1950 р. у США почали використовувати цикламат — натрієві або кальцієві солі циклогексилсульфанової (цикламової) кислоти.



Натрієва сіль цикламової кислоти — білий кристалічний порошок, розчинний у воді (1:5) та майже в 50 разів солодший за сахарозу і має кращий солодкий смак, ніж сахарин. Солодкість розчинів цикламату зростає до концентрації 1% і не збільшується при її подальшому підвищенні. Звичайно, як і сахарин, цикламат не засвоюється організмом людини, виводяться із сечею у

незмінному вигляді. Виявлено, що цикламат по-дібно до сахарину можуть викликати рак сечового міхура у щурів [19, 20]. На основі цих даних в ряді країн (США, Франція, Японія, Великобританія, Польща, СРСР) у 70 роках ХХ століття було заборонено продаж і застосування цикламату. Однак ці рішення були переглянуті, оскільки в експериментах на дослідних тваринах застосовували дуже високі дози, які майже в 500 разів перевищують звичайні, при яких не було виявлено злоякісних новоутворень. У 2000 р. Європейський союз з харчових продуктів дозволив використовувати цикламат як цукрозамінник у дозі 10 мг на 1 кг маси тіла. У теперішній час він застосовується більш ніж у 50 країнах світу, хоча багато спеціалістів виявляють неоднозначне ставлення до нього.

Найпоширенішим штучним підсолоджувачем, який використовується більш ніж у 100 країнах світу, є аспартам — метиловий естер L-аспаргініл-L-феніланіну.



Відкритий в 1965 р., він є структурним С-кінцевим фрагментом ряду фізіологічно активних сполук пептидної природи (гастрин, холецистокинін, церулеїн) [21]. За інтенсивністю солодкості перевищує сахарозу в 200 разів. Цікаво, що кожна із амінокислот, які входять до його складу, солодкого смаку не має.

Методи синтезу аспартаму можна розділити на 4 групи:

- 1) використання одночасного захисту аміно- і β-карбоксільної груп аспарагінової кислоти [22, 23];
- 2) використання як захищеного, так і незахищеного по аміногрупі внутрішнього ангідриду аспарагінової кислоти [24];
- 3) естерифікація L-аспаргінілфеніланіну [25];
- 4) ферментативний синтез [26], який є найбільш економічним.

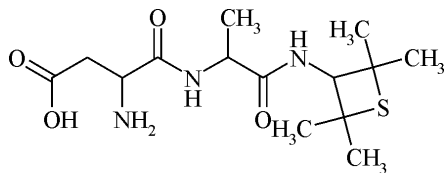
У монографії [1] представлено ряд інших методів одержання аспартаму, які мають лише теоретичне значення.

При використанні аспартаму знижується калорійність харчових продуктів. Так, 1 г містить 4 ккал (16,5 кДж), склянка кави з використанням сахарози має калорійність 168 кДж, а з додаванням аспартаму — 0,81 кДж. Ретельним дослідженням було встановлено, що безпечна доза на добу складає 40 мг/кг. Аспартам підсилює солодкий смак сахарози, цикламатів і сахарину, в результаті чого знижуються витрати солодких компонентів. У роботі [23] детально вивчено метаболізм аспартаму та його токсичність.

Сьогодні в США використовується до 2000 т аспартаму, що еквівалентно 400 тис. т сахарози. У

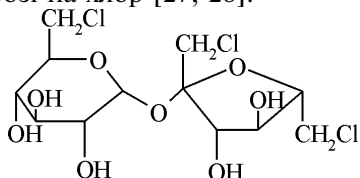
80-х роках минулого століття в Інституті біоорганічної хімії НАН України проводились роботи із синтезу аспартаму, але виробництво так і не було налагоджене через відсутність вихідних амінокислот вітчизняного виробництва.

Важливим синтетичним цукрозамінником пептидної природи є алітам, розроблений фірмою “Pfizer”.



Він у 2000 разів солодший за цукор, має низьку калорійність, добре розчиняється у воді, не змінюється при кип'ятінні, нешкідливий для зубної емалі. Комітет з харчових добавок ВООЗ 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 у сахарозі на хлор [27, 28].



Інтенсивність солодкого смаку перевищує сахарозу в 600 разів. Сукралоза розчиняється у воді, не змінюється при кип'ятінні, не має енергетичної цінності, тому що не метаболізується в організмі. Застосовується замість цукру у вигляді таблеток або порошку, вона не впливає на рівень глюкози та інсуліну в крові, тому може без застережень використовуватися при цукровому діабеті [29]. Денна доза споживання, визначена Комітетом з харчових добавок ВООЗ, не повинна перевищувати 1 мг/кг маси тіла.

На сьогодні одним із найбільш вживаних цукрозамінників є ацесульфам калію, вперше одержаний Клаусом і Йенсенем [30-33] взаємодією хлор(фтор)сульфонілізоціанату з трет-бутиловим естером ацетооцтової кислоти за наведеною схемою.

Препарат є калієвою сіллю 3,4-дигідро-6-метил-1,2,3-оксатіазин-4-он-2,2-діосиду, відомий під комерційною назвою “Отізон”. Ацесульфам К — білий кристалічний порошок без запаху, розчинність у воді — 30 г на 100 мл при 20°C, солодкий смак такий, як у глюкози і по інтенсивності перевищує сахарозу в 200 разів. Стійкий до високих температур ( $T_{пл.} > 200^\circ\text{C}$ ), тому його можна використовувати при виготовленні гарячої їжі, при випіканні кондитерських виробів, а розчини можна стерилізувати і пастеризувати. Добре поєднується з іншими цукрозамінниками [3].

Доведено, що ацесульфам К є нетоксичним —  $LD_{50}$  при пероральному вживанні складає 7,4 г/кг

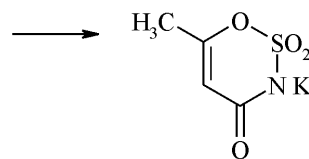
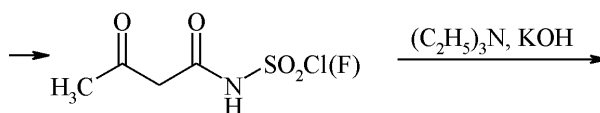
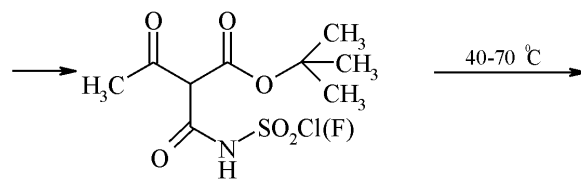
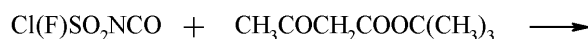
маси тіла, не бере участі в обмінних процесах, не акумулюється, виводиться нирками в незмінному вигляді протягом 24 годин [33, 34]. Продукти термічного розкладу ацесульфаму К (ацетоацетамід і N-сульфонілацетоацетамід) теж не проявляють токсичної дії [35, 36].

Всебічними дослідженнями анальгетичної, психотропної, діуретичної, бронхолітичної дії, а також вивченням впливу на серцево-судинну систему, ліпідний обмін доведено, що ацесульфам К є “інертною субстанцією”. Не виявлено мутагенних, канцерогенних, тератогенних і ембріотоксичних властивостей препарату, він не відкладається в тканинах, повністю виводиться організмом. Вважається ідеальним цукрозамінником для хворих на цукровий діабет, ожиріння, оскільки він не впливає на рівень глюкози, інсуліну, холестерину в крові. Добова допустима доза — 9 мг/кг.

В Інституті ендокринології та обміну речовин АМН України нещодавно почалися роботи з його синтезу, виходячи із дикетену та сульфамінової кислоти [37].

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

В економічно розвинутих 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. Вже відомі такі рослинні натуральні цукрозамінники, як міракулін, стевіозид, тауматин, моннелін, гліцеризод та ін. Еквівалент солодкості деяких з них (тауматину, моннеліну) сягає 2000-3000 одиниць щодо цукру. Крім солодкого смаку,



Ацесульфам калію

Схема

вони широко використовуються як лікарські препарати. Так, препарати з кореня солодки мають протизапальну протиалергенну, антибіотичну, противиразкову, протипухлинну, радіозахисну та деякі інші властивості, які роблять їх надзвичайно перспективними.

В Україні, зокрема, в Закарпатті і Криму, культивують стевію. Виведені нові сорти цієї рослини — “Берегиня” і “Славуга”, 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. З одного гектару можна одержати від 140 до 400 кг стевізиду. Враховуючи, що стевізид у 200-300 разів перевищує солодкість цукру, один гектар посівів стевії може замінити 300-750 центнерів цукру. Для порівняння — з одного гектара найцукристіші сорти цукрових бу-

ряків дають 100-120 центнерів цукру. Стевія нетоксична, 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. Недарма Японія є лідером у використанні цієї дійсно медової рослини — вона входить до складу майже 40% харчових продуктів. Є надія, що Україна займе чільне місце серед країн світу в культивуванні цієї рослини [38-41].

#### Висновки

Аналіз та узагальнення літературних джерел, які стосуються отримання та біологічних властивостей цукрозамінників, переконливо свідчать про необхідність їх промислового виробництва в Україні.

#### Література

1. Пересічний М.І., Кравченко М.Ф., Капченко П.О., Корпачов В.В. Підсолоджувальні речовини у харчуванні людини. — К.: Київський національний торговельно-економічний університет, 2004. — 445 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. — Vol. 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. — Vol. 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. — Vol. 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, глицирин 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. // *Клин. 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., Louri 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. // *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., Гуринов С.К. // *ЖОХ.* — 1982. — Т. 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). Заявл.: 21.09.73. Оубл.: 26.08.75.
25. Tou J.S., Vineyard B.D. // *J. Org. Chem.* — 1985. — Vol. 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. Claub K., Friedrich H.-J., Jensen H. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1974. — №6. — S. 561-592.
31. Claub K. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1980. — №5. — S. 494-502.
32. Linkies A., Reuschling D.B. // *Synthesis.* — 1990. — №5. — S. 405-406.
33. Припутина Л.С., Ингри В.Г., Печенюк Е.Е. // *Рационал. питание.* — К.: Здоров'я, 1990. — №25. — С. 42-45.
34. Гютюнник Н.Ю. // *Рационал. 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. Пат. 35270705 (ФРГ). Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dihydro-1,2,3-Oxathiazin-4-onen. Hoechst AG (ФРГ). Заявл.: 29.07.85. Оубл.: 29.01.87.
38. Корпачев В.В. // *Аптека.* — 1998. — №50. — С. 9.
39. Корпачев В.В. // *Аптека.* — 1999. — №2. — С. 5.
40. Корпачев В.В. // *Ліки України.* — 1999. — №1. — С. 52-54.
41. Сільченкова О. // *Науковий світ.* — 2004. — №7. — С. 13-14.

Надійшла до редакції 12.07.2005 р.