

Корпачева-Зиных О. В., Черная Ю. А.

ЭКСТРАКТЫ СТЕВИИ

САХАРОЗАМЕНИТЕЛИ
С ЛЕЧЕБНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Под редакцией проф. Корпачева В.В.
Киев-2010



ТОВ «Стевіясан», 02152, м. Київ, вул. Бучми 5-А,
т/ф.: (044) 553-79-06, www.steviasun.com.ua
Безкоштовна гаряча лінія 0 800 50 70 03

Оглавление

Введение	4
Вред сахара	6
Классификация сахарозаменителей	21
Стевия медовая – «сладкая трава»	26
I. Структура сладких веществ стевии	28
II. Безопасность продуктов стевии	31
III. Фармакокинетика стевиозида	35
IV. Фармакологические эффекты стевии	38
1. Противодиабетическое действие	38
2. Антигипертензивное действие	46
3. Противовоспалительный и противоопухолевый эффекты	50
4. Бактерицидное действие	51
5. Антидиарейное действие	52
6. Влияние на органы пищеварения	53
7. Влияние на кожу	53
8. Общетонизирующее действие	53
Заключение	53
Продукция торговой марки «Стевиясан»	55
Литература	75

Введение

В последние годы прошлого столетия было установлено, что одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смертности является нарушение регуляции уровня сахара крови после еды. Такое состояние наблюдается у значительной части населения, когда еще не предъявляются серьезные жалобы на ухудшение здоровья. Оно получило название «метаболический синдром», внешним проявлением которого является «мужской» тип ожирения (живот в виде яблока). Описанный синдром является фактором риска развития гипертонической болезни, заканчивающейся инсультом, или ишемической болезни сердца, исходом которой является инфаркт миокарда. Выявлено, что распространенность «метаболического синдрома» в США составляет 20-25% среди взрослого населения, а в старших возрастных группах его частота достигает 50%, что связывают с увеличением количества лиц, страдающих ожирением. При сочетании такого состояния с другими, часто встречающимися факторами риска (например, курение, привычка употреблять жирную пищу, частые стрессовые ситуации, сопровождающиеся повышением артериального давления), продолжительность жизни сокращается еще более значительно.

Многие люди, не испытывающие проблемы со здоровьем, не задумываются над этими вопросами, надеясь, что наука предоставит им гарантированные средства, которые позволят излечить возникшие заболевания и продлить годы жизни. Однако такое средство — не фармацевтический препарат, а четкое соблюдение здорового образа жизни.

Одна из проблем современного общества заключается в том, что человек, вооружившись научными и техническими знаниями, пытается исправить или улучшить природу, получая часто при этом результаты, наносящие ему вред. В настоящее время доступна любая пища, даже та, которая раньше потреблялась только богатыми людьми. Но это не означает, что наш современник питается так же правильно, как наши предки, которые употребляли еду в соответствии с возможностями своей пищеварительной системы и потребностями организма. На протяжении тысячелетий люди, как и другие представители животного мира, питались природными продуктами, не используя рафинированные сахара и жиры.

Избыточное потребление очищенных легкоусваиваемых сахаров требует выделения большого количества инсулина. Поджелудочной железе наших предков не приходилось ежедневно работать с таким напряжением, как это наблюдается у представителей современного общества. Рафинированная пища берет с людей дань, награждая их ожирением, подагрой, сахарным диабетом и другими заболеваниями, связанными с питанием и нарушением обмена веществ. Минимум три раза в день на протяжении всей жизни происходит отрицательное ее воздействие на организм, что значительно сокращает годы жизни. Перефразируя японскую поговорку о сакэ, можно сказать, что «вначале люди едят сладкое, а затем сладкое ест человека».

В настоящее время большинство людей цивилизованных стран начинают задумываться, как избежать грядущих последствий избыточного потребления рафинированных сахаров. Однако не всем удается решить возникшую проблему. Причиной этого являются субъективные и объективные факторы. Субъективный фактор связан с умеренным и неразумным построением собственного рациона питания. Объективный фактор обусловлен изменением особенностей питания в обществе по мере возрастания употребления продуктов, производимых промышленностью. Осознав, что такое здоровая пища, люди часто не могут добровольно отказаться от укоренившихся привычек. Для этого необходимо иметь силу воли. И вот диетологи пошли другим путем — «обмануть» вкусовые ощущения, применяя безвредные сладкие вещества. Так появились сахарозаменители, которые позволяют человеку наслаждаться привычным сладким вкусом пищи, не опасаясь последствий. Однако во многих странах люди не могут купить необходимую еду в близлежащем магазине, заходя в который после рабочего дня, они видят мясные жирные продукты, мучные изделия и сладости. Готовить самому здоровую пищу современному занятому человеку некогда, а не найдя ее в магазине, он покупает то, к чему привык, чтобы утолить голод. И так каждый день. Поэтому в цивилизованных странах в настоящее время интенсивно развивается промышленное производство «здоровых» пищевых продуктов. К сожалению, в Украине этот процесс идет очень медленно, а пропаганда рационального питания проводится недостаточно. Учитывая особое значение пищевых сахаров в развитии сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь необходимо наладить выпуск продуктов, изготовленных на основе сахарозаменителей, чтобы каждый человек после трудового дня мог приобрести в магазине продукты вкусные, безвредные и полезные для организма. Решить проблему возможно при объединении усилий врачей, гигиенистов, производителей, дистрибьюторов и продавцов пищевых продуктов. Выпадение одного из звеньев цепи делает работу другого звена малоэффективной.

Сами сахарозаменители не обладают лечебными свойствами, но их применение стимулирует такое явление, которое называют «аутофармакологией организма», когда происходит нормализация нарушенного дисбаланса в обмене веществ и улучшение состояния больного. Кроме того, сахарозаменители можно также отнести к средствам «профилактической фармакологии», так как систематическое их употребление вместо сахара снижает риск возникновения сахарного диабета, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время в мире производится довольно большое количество сахарозаменителей и подсластителей, в свойствах которых трудно разобраться как врачу, дающему диетические рекомендации больному, так и потребителям, желающим ограничить прием углеводов, заменив их другими продуктами. Поэтому цель настоящей книги — восполнить имеющийся информационный пробел и представить основные сведения о сахарозаменителях, предварительно осветив современные данные о вредных последствиях избыточного применения пищевых рафинированных сахаров.

Вкусовой анализатор начинает функционировать с первых дней жизни ребенка. Уже в этот ранний период происходит дифференцированное восприятие различных вкусовых ощущений. И.П. Павлов считал, что химический вкусовой анализатор ротовой полости, расположенный на границе соприкосновения внутренней среды с внешней, является первым регулятором состава внутренней среды и, вероятно, значение вкусового анализатора в развитии метаболических нарушений многие годы недооценивалось, в частности при возникновении заболеваний, связанных с нарушением питания. Кроме того, доказано, что вкусовой анализатор может влиять на другие жизненно важные системы организма. После введения вкусовых веществ в ротовую полость, наблюдается изменение ритма сердечных сокращений, величины кровяного давления, температуры кожных покровов, кровенаполнения сосудов головного мозга и конечностей. При этом установлено, что разные вкусовые вещества имеют свои особенности. Так, сладкие продукты вызывают рефлекторное расширение кровеносных сосудов и кровенаполнение конечностей, снижают внутричерепное давление и повышают кожную температуру. С другой стороны, кислые вещества оказывают сосудосуживающее действие, снижают температуру тела, уменьшают кровенаполнение конечностей, повышают частоту пульса и величину кровяного давления. Это явление, вероятно, послужило основой для создания учения о «холодных» и «горячих» свойствах пищи в Восточной медицине.

Исходя из этих данных, можно сделать вывод, что постоянное избыточное воздействие на анализатор, который является важной частью нервной системы, может приводить к нарушению функционирования других систем организма. Привычка получать определенные вкусовые ощущения, удовлетворение этой привычки, могущей превратиться в потребность, является началом, первоисточником, ведущим к поступлению в организм тех пищевых продуктов, которые вызывают в последующем заболевание. Поэтому лечение подобных заболеваний и их профилактику необходимо проводить на уровне вкусового анализатора. Основная цель любого живого существа, предначертанная природой — это продление вида, размножение. Осуществляют эту цель три основных рефлекса — пищевой, половой и самосохранения. Основой для пищевого рефлекса, его формирования и развития являются вкусовые ощущения.

Если мы выделяем заболевания, связанные с нарушением питания, если пищевой рефлекс — один из основных стимулов, определяющих жизнедеятельность организма, то в основе этих явлений лежат вкусовые ощущения, которые влекут живой организм к осуществлению соответствующих действий, определяют его поведение и, часто, возникновение болезней питания.

Вред сахара

Несомненно, что открытие свекольного сахара значительно ухудшило привычки питания нашего общества. В истории человечества еще не было столь радикального изменения привычек за столь короткий период времени. Хотя белый сахар

и занимает только чуть больше трети в общем объеме потребляемых углеводов, но именно он служит причиной многих болезней. R. Atkins (1972) считал, что ничто в истории не вызывало больше болезней, чем открытие способа очищать сок сахарного тростника до белого сахара.

Научно доказано, что организму достаточно малого количества сахара для удовлетворения насущной потребности в нем, в то же время сегодня многие люди едят сахара больше, чем это необходимо для их энергетических затрат. Интересный статистический анализ провела ВОЗ, изучавшая потребление сахара на душу населения в 10 странах с самой низкой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и в 10 странах с самой высокой смертностью от них. В первых потребление рафинированного сахара колебалось от 25 до 81 г в день (в среднем 56 г), во вторых — от 87 до 136 г (в среднем 118 г в день). В то же время потребление нерафинированного сахара (сахарозы, входящей в состав овощей и фруктов) в странах с самой низкой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний составило в среднем 31 г в день, а в странах с высокой смертностью было минимальным. Жизнь поставила на большей части человечества продолжительный эксперимент с белым сахаром, который настолько вошел в быт, что противодействовать ему весьма трудно. Уменьшить потребление белого сахара, видимо, далеко не просто: велика сила привычки и неуклонно растут промышленного производства кондитерских изделий, безалкогольных напитков и множества других сахаросодержащих продуктов. Все зависит, конечно, от самого человека. Справедливо считают, что ни один из пищевых продуктов не далек от натурального так, как белый сахар. Но, несмотря на столь нелестные суждения о белом сахаре, его продолжают употреблять все новые поколения людей.

Конфеты, пирожные, мороженое и другие лакомства доставляют удовольствие и детям и взрослым. Вот почему во многих странах стало традицией заканчивать трапезу сладким.

Содержание сахара в различных продуктах

Сахарный песок (1 чайная ложка)	— 9 г
Кусочек сахара-рафинада	— 7 г
Стакан сладкой воды	— 16 г
Пирожное с кремом	— 34 г
Пирожное без крема	— 15 г
Одна конфета	— 10 г
Порция мороженого (75 г)	— 12-13 г
Варенье (1 чайная ложка)	— 11 г
Пачка печенья (185 г)	— 50 г

Мужчины от 20 до 70 лет съедают в среднем 65 — 70 г рафинированного сахара, а женщины того же возраста — 75 г. Отмечено, что люди в возрасте 30-39 лет едят наибольшее количество сахара — 90 г в сутки. После 40 лет мужчины и женщины со-

крашают употребление сахара (на 24-29 и 17-37% соответственно). В это количество входит не только сахар в чистом виде, но и тот, который добавляют в сладкие продукты и блюда.

Согласно подсчетам J. Yudkin (1974), общее количество сахара в продуктах промышленного производства составляет: в Австрии — 55%, во Франции — 40, в Южной Африке — 20%. Более трети (35%) всего количества потребляемых углеводов находится в сахаре, около 50% приходится на крахмал, 7% — на лактозу, 8% — на смесь сахаров (главным образом глюкозы, фруктозы и сахарозы) во фруктах и овощах.

Известно, что ожирение способствует развитию сахарного диабета. Так, у полных он встречается в 5-10 раз чаще, чем у людей с нормальной массой тела. Избыток в пище сахара в определенной мере обуславливает и гиперхолестеринемию, которая играет значительную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Замечено, что злоупотребление сладким является существенным фактором риска развития атеросклероза, инфаркта миокарда и гипертонической болезни. J. Yudkin (1974) отстаивал концепцию, согласно которой избыток сахарозы приводит к нарушению гормонального статуса и последующему изменению обмена липидов, выступающему как патогенетическое звено в развитии этих заболеваний. По данным его наблюдений, у больных с коронарной болезнью сердца и другими сосудистыми заболеваниями среднесуточное потребление сахара было выше (113 и 128 г соответственно), чем у здоровых людей в контрольной группе (58 г). А. Keys и другие противники этой концепции указывали на то, что частота этих заболеваний коррелирует с потреблением углеводов меньше, чем с потреблением насыщенных жиров, и среди алиментарных факторов в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца решающую роль отводили жирам. Н.С. Trowell считал, что эти заболевания связаны с дефицитом в рационах населения промышленно развитых стран балластных веществ, нормализующих, по его мнению, обмен холестерина. Необходимо отметить, что в полости рта сахар является благоприятной средой для жизнедеятельности бактерий, разрушающих эмаль зубов и вызывающих кариес. Установлено, что потребление сахара более 30 г в сутки вызывает повышение заболеваемости кариесом, в связи с чем эту дозу считают «критической» (Т. Grenby, J. Hutchinson, 1969, Т.Л. Родионова, В.К. Леонтьев, 1993).

С избыточным потреблением белого сахара и других очищенных углеводов связывают кишечные расстройства и хронические запоры, которые приводят к заболеваниям вен нижних конечностей, желчных путей, диспепсии, язвенным поражениям и даже к раку толстого кишечника (М.М. Robinson, 1977).

Установлено, что сахар оказывает отрицательное влияние на половую функцию, плодовитость и течение беременности. А.П. Дыбан (1962) обнаружил, что при содержании крыс на сахаре и воде дробление и миграция зиготы по яйцеклеткам осуществляется нормально, но затем бластоциты не имплантируются и на 14-15-е сутки все погибают. В других исследованиях у крыс, получавших только одну сахарозу, беременность наступала в те же сроки, что и в контроле (нормальный рацион), но число мест

имплантации было снижено, как у овариоэктомированных самок. Сахарозная диета приводила к снижению среднего количества живых плодов на одну самку (R.L. и соавт., 1965), их средней массы и резко увеличивала количество плодов с кровоизменениями (И.И. Брехман, Н.Ф. Нестеренко, 1988).

Сахар является причиной раннего полового созревания и сокращения продолжительности жизни. J. Yudkin (1974) описывает результаты исследований, в которых группу крыс кормили сахаром с месячного возраста. Из 14 контрольных крыс, получавших бессахарный рацион, до 2 лет дожили 8 животных, а из такого же числа крыс подопытной группы в живых к этому времени осталось только 3 крысы. В других опытах, когда крысам давали рацион из смеси продуктов (потребляемых датчанами), содержащих по калорийности 15,5% сахара, они прожили в среднем 566 сут (около 19 мес). При увеличении вдвое доли сахара в рационе средняя продолжительность их жизни уменьшилась до 486 сут (16 мес). В группах самок продолжительность жизни была 607 сут в опыте и 582 сут в контроле. На основании этих данных авторы считают, что избыточное потребление белого сахара может сокращать продолжительность жизни человека на 10 лет и более (L. Doldrup, W. Wisser, 1969).

«Дело не в жирах, — несколько десятилетий назад писал известный физиолог США из Колумбийского университета Кенделл, — а в типах потребляемых углеводов». Негров племени банту, — продолжал он, — предохраняет от атеросклероза употребляемая в пищу маниока, которая содержит клетчатку и медленно диссимилируется. Жители Востока проглатывают рис, не пережевывая, что имеет тот же результат. Было бы ошибочным считать, что итальянцы меньше страдают инфарктом миокарда, так как пользуются оливковым маслом при приготовлении пищи. В действительности атеросклероз щадит тех из них, кто чаще употребляет изделия из теста, недоваренные и медленно усваиваемые углеводы, а также овощи (N. Worcester и соавт., 1975; В. Маркелова, Э. Листратенкова, 1977).

Авторы проверили свою гипотезу на животных: если кролика кормить капустой и морковью, ему не угрожает повышение холестерина в крови, что наблюдается при замене овощного рациона сахарозой. Исследователи предположили, что холестерин имеет второстепенное значение, образуя отложения на участках сосудов, которые уже поражены. По мнению специалистов, основу нашего рациона должны составлять «труднорасщепляемые углеводы», содержащиеся в основном в зерновых типа риса, ячменя, кукурузы, овса, фасоли, изделиях из теста, круп, муки грубого помола

Установлено, что у людей с частым избыточным потреблением сладкого уровень общего холестерина крови значительно выше, чем у людей с умеренным или сниженным его потреблением. Стограммовая сахарная нагрузка вызывает статистически достоверное увеличение холестерина сыворотки крови у людей молодого возраста и у больных атеросклерозом. Более выраженный холестеринемический эффект наблюдается у больных атеросклерозом. Кроме того, введение лечебной дозы глюкозы (20 мл 40% раствора) внутривенно ведет к статистически достоверному повышению уровня

холестерина крови у больных атеросклерозом в течение 3 ч исследования. На основании этих данных авторы приходят к выводу, что в амбулаторных и клинических условиях применение глюкозы с лечебной целью должно быть ограничено у страдающих атеросклерозом, гипертонической болезнью, у склонных к ожирению, а суточная потребность в сахаре для пожилых и больных атеросклерозом людей должна быть ниже физиологической нормы здорового человека (Л.К. Ютанова, 1971).

Доказано, что многолетняя алиментарная перегрузка сахаром рабочих, занятых производством сахара, отрицательно сказывается на липидном обмене. При этом первые нарушения липидного обмена были зарегистрированы спустя год непрерывной работы в условиях сахарного производства при наличии систематической алиментарной перегрузки сахаром (Е.А. Абдукальков, 1973). У работников кондитерской фабрики в 50% случаев выявлена гиперхолестеринемия (Л.К. Ютанова, 1971).

Д.Д. Беренсон и соавторы (медицинская школа университета штата Луизиана) сообщили, что сахар может усиливать способность соли повышать кровяное давление (*Science Digest*, 1980, 88, 4, с. 81). Трём группам обезьян были назначены обычная диета, диета с повышенным количеством соли и диета, содержащая повышенное количество соли и сахара. Как ожидалось, у животных, получавших диету с повышенным содержанием соли, давление крови повысилось, но неожиданным для исследователей оказался тот факт, что еще больше оно повысилось у животных, получавших диету с повышенным содержанием соли и сахара. Содержание соли и сахара в диете обезьян находилось в пределах, обычно потребляемых человеком, и, следовательно, эффекты, наблюдаемые у обезьян, могут иметь место и у человека.

Отмечено, что именно у тех лиц, которые питаются необработанными углеводами — неочищенными злаками, сухими овощами, — процесс их обмена происходит медленно и поддерживается достаточный постоянный уровень инсулина. Но когда поступающие в организм углеводы представляют собой сахарозу или очищенный промышленным способом крахмал, которые быстро всасываются, концентрация инсулина резко повышается, что способствует накоплению жира в организме. Именно в этом случае избыток жиров в пище способствует возникновению атеросклероза и инфаркта, но как второстепенный фактор.

В 1976 г. Уильям Дафти написал книгу «Сахарная меланхолия», навеянную, по словам автора, историей знаменитой актрисы Глории Свенсон, познавшей отравляющее влияние сахара на разум и тело. У. Дафти обобщил наблюдения других авторов о вреде сахара, продемонстрировав, что число случаев диабета и других заболеваний значительно возрастает с увеличением его потребления. Этот вывод подтверждают эксперименты, поставленные самой жизнью над населением некоторых островов. Например, в 1933 г. на острове Науру не было ни одного случая заболевания диабетом, в начале 60-х годов обнаружили 2 %, а в 1976 г. при обследовании 417 человек (17 % населения острова) больные диабетом составили 29 %. Это нарастание заболеваемости авторы связывают с влиянием «вестернизации» питания.

Однократный прием сахара в количестве, превышающем 100 — 120 г, вызывает быстро развивающуюся (в течение 10 — 15 мин) гипергликемию, которая проходит у здоровых людей через 2-3 ч. Гипергликемия ведет к кратковременной глюкозурии. При систематическом злоупотреблении сахаром происходит повышение порога чувствительности вкусового анализатора к сладкому. Часто повторяющаяся гипергликемия создает большую нагрузку на инсулярный аппарат поджелудочной железы и способствует развитию гиперинсулинизма, что приводит к сахарному диабету. Избыток глюкозы, не истраченной на энергетические нужды организма и не депонированной в печени в виде гликогена, превращается в нейтральные жиры. Так развиваются алиментарное ожирение и другие заболевания, в основе которых лежит нарушение обмена веществ (A. Bender, P. Thalan, 1970; R. Davis и соавт., 1974).

Наиболее полезными углеводами, дающими энергию организму, являются сложные углеводы, которые находятся в цельных зернах, овощах, бобовых и фруктах, содержащих ценные витамины, ферменты, клетчатку, растительные белки, минеральные соли и органические кислоты. Сложные углеводы состоят из длинных цепочек молекул сахарозы, более медленно усваиваются, поэтому не вызывают резких подъемов уровня сахара в крови. Кроме того, содержащиеся в таких продуктах волокна быстро вызывают чувство насыщения.

Известно, что основные отрицательные эффекты сахарозы на организм связаны с продуктами ее расщепления в кишечнике — глюкозой и фруктозой. Однако в процессе изучения влияния сахарозы на метаболические процессы в организме стали накапливаться наблюдения о значении ее дисахаридной структуры. При этом был введен термин «дисахаридный эффект», который заключается в том, что изменения в обмене веществ, возникающие после потребления сахарозы, отсутствуют или выражены иначе, чем при потреблении эквивалентных количеств инвертного сахара (смеси глюкозы и фруктозы, 1:1) (B. Szepesy, O. Michaelis, 1986). Показано, что скормливание крысам сахарозы индуцирует образование в печени ферментов, играющих важную роль в синтезе липидов, в то время как эквивалентная смесь глюкозы и фруктозы этого эффекта не давала. Дисахаридный эффект выявлен также при обследовании лиц, отличающихся генетически обусловленной чувствительностью к высокому содержанию углеводов в пище: нагрузка сахарозой вызывала у них более выраженное повышение концентрации инсулина в плазме крови, чем нагрузка эквивалентной дозой инвертного сахара. Было также установлено, что избыточное продолжительное введение любого углевода сопровождается перестройкой липидного состава печени и сердца, при этом уровень холестерина в крови нередко остается постоянным. Так, увеличение количества общего холестерина в крови отмечалось при содержании животных на диете с добавлением глюкозы и лактозы, свободного холестерина — при добавлении сахарозы. Однако в сердце более значимое отложение холестерина наблюдалось при содержании животных на диете с введением мальтозы (на 42,9%), галактозы (на 50,0%), сахарозы (на 33,9%). Подобная зависимость наблюдалась и в печени: на рационе с

добавлением мальтозы — на 87,2%, крахмала — на 76,9%, галактозы — на 65,1%, сахарозы — на 60,2% и глюкозы — на 33,0%. Следовательно, изменения уровня холестерина в сыворотке крови не отражают истинного содержания его в тканях. Менее значимое отложение холестерина в органах у кроликов, получавших лактозу, является следствием усиленного выделения с желчью холестерина и продуктов его превращения (желчных кислот) (О.А. Вировец и соавт., 1989, 1990). Наиболее выраженное увеличение количества триглицеридов в печени наблюдалось при содержании животных на диете с добавлением мальтозы (на 172 %) и сахарозы (на 101,5 %) и умеренное — при добавлении крахмала (на 62%). Увеличение количества триглицеридов в сердце было менее выраженным. Brannsteiner и соавторы (1989) объясняют это тем, что печень является основным местом синтеза триглицеридов, откуда они транспортируются в другие ткани в форме липопротеидов. Установлено, что в организме существует саморегулирующая система глюкоза — жирные кислоты, функционирование которой определяется двумя факторами: с одной стороны, потребление глюкозы из крови является фактором, ограничивающим поток жирных кислот из жировой ткани и кетонových тел из печени; с другой — увеличение возможности окисления жирных кислот (преимущественно из глицеридов жировой ткани) тормозит потребление мышцей не только внутриклеточных запасов гликогена, но и приносимой кровью глюкозы. Выраженное увеличение продолжительности гипергликемического состояния по мере удлинения периода введения почти всех углеводов, по-видимому, подтверждает наличие последней взаимосвязи. Таким образом, наиболее выраженным атерогенным эффектом обладают дисахариды (мальтоза, сахароза), меньшим — моносахариды (глюкоза и галактоза) и совсем незначительным — крахмал.

Следует отметить, что еще ранние цивилизации признавали роль питания и образа жизни в развитии сахарного диабета. В VI в. до н. э. индийский хирург и врач Сушрута отмечал: «можно прогнозировать, что ленивый человек, который спит днем и ведет сидячий образ жизни; или же имеет привычку пить сладкие жидкости, и есть холодную и жирную пищу, может вскоре стать жертвой этой болезни».

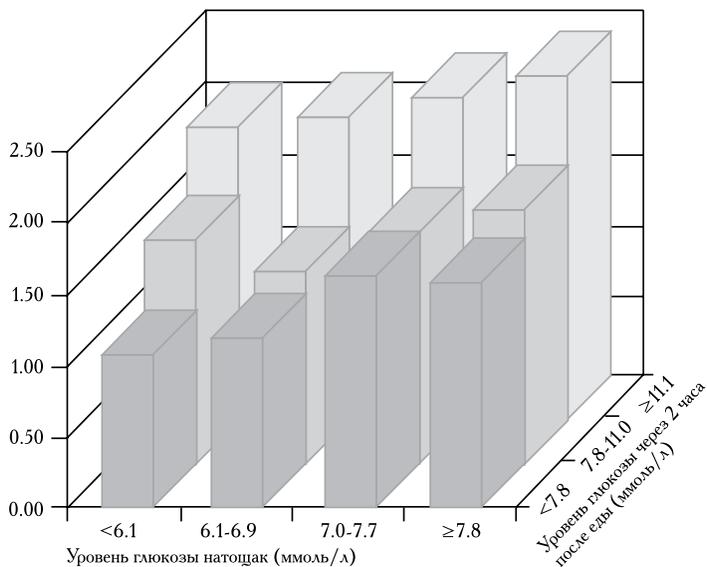
Сколько же можно есть сахара, чтобы не принести вреда организму? Как рекомендуют специалисты, не более 50-70 г в день, включая сахар, содержащийся в конфетах, кондитерских изделиях и сладких блюдах. Для пожилых людей эта норма снижается до 30-50 г, так как с возрастом гликоген в мышцах образуется медленнее. А тем, кто склонен к полноте, сахара не следует есть вовсе. Согласно рекомендациям ВОЗ, детям дошкольного возраста следует потреблять не более 20 г сахара в сутки (П.А. Леус, 1989).

У людей с повышенным уровнем глюкозы после еды наблюдается возрастание смертности от онкологических заболеваний в 8 раз, от сердечно-сосудистых заболеваний в 2,3 раза у мужчин и 2,6 раза у женщин и общей смертности у мужчин в 2,7 раза и у женщин в 2 раза (M.P. Stern и соавт., 1985; J.H. Stengard и соавт., 1992; J.F. Shaw и соавт., 1999) (рис. 17).

Гипергликемия возникающая у человека после еды, даже не имеющая клинических проявлений, протекающая бессимптомно, приводит к возрастанию риска заболеваемости инфарктом миокарда в 1,5 раза по сравнению с лицами с нормогликемией при учете возможного влияния других факторов риска (таких, как содержание холестерина в крови, артериальное давление, курение (M. Hanefeld и соавт., 1997).

Обнаружена также взаимосвязь между поражением сосудов сетчатки, которое наиболее часто наблюдается при сахарном диабете, и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Если у пациентов не было обнаружено изменений в сетчатке при первичной диагностике, показатель смертности составлял 13 %; в то же время у больных с непролиферативной и пролиферативной ретинопатией смертность возрастала до 21% и 39,5%, соответственно. Показано, что у больных с нормальным содержанием глюкозы крови натощак, но гипергликемией после еды отмечалось повышение уровня гликозилированного гемоглобина и большая распространенность макро- и микрососудистых осложнений по сравнению с пациентами, у которых не отмечалась постпрандиальная гипергликемия (A. Ceriello, 1998).

Повышение смертности при увеличении постпрандиальной гликемии (исследование DECODE)



Описанные результаты получены при проведении многочисленных эпидемиологических исследований, которые можно разделить на 2 большие группы: популяционные исследования и длительные исследования в специально отобранной группе. Ниже перечислены проведенные исследования и представлены основные выводы.

В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) в течение десятилетнего периода установлено, что у около 31% больных диабетом, у которых был повышен уровень глюкозы крови через 2 ч после нагрузки, наблюдались нормальные значения натощак.

Доказано, что кроме подъема содержания глюкозы в крови, сахар оказывает целый ряд других негативных влияний на организм. Сахар является тем углеводом, который наиболее часто употребляется с пищей и является наиболее частым фактором, вызывающим повышение глюкозы в крови. Учитывая, что организм получает достаточное количество углеводов с другими пищевыми продуктами, следует рекомендовать, особенно больным диабетом, ограничить удовольствие наслаждаться сладким вкусом или удовлетворять его, используя сахарозаменители.

По данным И.И. Брехмана и соавторов (1978, 1980, 1982) в матке самок, получавших в течение всего периода беременности белый сахар плоды были неподвижны, сморщены и синюшны, в то время как на обычном рационе обнаруживали подвижные плоды.

Постпрандиальный уровень глюкозы крови и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний

Исследование	Основные выводы
UKPDS 1998	<ul style="list-style-type: none"> - Повышение постпрандиальной гипергликемии (2-часовая проба) имеет четкую взаимосвязь со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний - Уровень глюкозы крови натощак и значения Hb_{1Ac} не имеют такой корреляции - Нарушение показателей пробы на глюкозотолерантность является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний
DECODE study, 1999	
Honolulu Heart Program, 1999	
Diabetes Intervention Study, 1996	
Funagata Diabetes Study, 1999	
The Rancho Bernardo Study, 1998	
Paris Prospective Study, 1999	
Whitehall Study, 1999	
HOORN Study, 1999	
Pacific and Indian Ocean Population Study, 1999	

Патогистологические исследования показали, что длительное введение больших доз сахарозы приводит к диффузному кардиосклерозу, жировой и зернистой дистро-

фии печени крыс. При потреблении крысами аналогичных количеств желтого сахара указанные изменения были выражены в меньшей степени (Ю. Федоров и соавт., 1981).

Введение с пищей сахарозы в дозе 15 г/кг почти не уменьшило средней продолжительности жизни самцов, но заметно сократило этот показатель у самок. Желтый сахар в такой же дозе, наоборот, способствовал увеличению средней продолжительности жизни крыс даже по сравнению с контролем (К.А. Мещерская и соавт., 1981). Например, самки, получавшие 30 г желтого сахара на 1 кг массы, прожили в среднем 29 мес, что на 10 мес больше, чем самки, находившиеся на обычном рационе. Для самцов разница составила всего 4,5 мес. Если принять, что месяц жизни крысы соответствует 2-3 годам жизни человека, то полученная разница в шкале человеческой жизни составит прибавку от 9 до 30 лет.

Еще более интересны данные о предпочтении крысами воды или 20 % алкоголя в условиях свободного выбора (И.И. Брехман, И.Ф. Нестеренко, 1988). Крысы на нормальном рационе предпочитали алкоголь в 20-40 % предъявлений, потребление белого сахара увеличивало этот показатель до 40-60 %, а желтого — не изменяло.

Необходимо отметить, что характер подъема концентрации глюкозы крови зависит от особенностей принятой пищи, содержащей углеводы. Американская диабетическая ассоциация еще несколько десятилетий назад утвердила так называемые таблицы замены, позволяющие сравнивать пищевую ценность стандартных порций продуктов. При замене с помощью таких таблиц углеводсодержащих продуктов делается допущение, что продукты, содержащие одно и то же количество углеводов, дают один и тот же гипергликемический эффект. Однако на практике оказалось, что на уровень гликемии после приема углеводов оказывают влияние и другие факторы. Изучение гликемического ответа после приема различных пищевых продуктов привело к необходимости их дифференцирования по повышению гликемии. Поэтому Джексоном был введен показатель «гликемический индекс», который характеризует повышение глюкозы в крови после приема различных продуктов (гликемический индекс глюкозы принят за 100%) (Т. Wolever и соавт., 1990, 1991). Этот показатель связан не только с видом и количеством углеводов, но и кулинарной обработкой пищи (целостность или измельчение продукта), а также с содержанием в ней клетчатки. В цифровом выражении гликемический индекс представляет собой отношение площадей под посталиментарной гликемической кривой исследуемого продукта к площади под гликемической кривой для глюкозы (см. табл. стр. 16).

В настоящее время гликемические индексы вычислены для отдельных продуктов, в то же время показано, что в случае обычного, смешанного питания различия между продуктами с высокими, средними и низкими гликемическими индексами нивелируются. Это связано с тем, что жир и белок замедляют опорожнение желудка, а также переваривание и абсорбцию углеводов (С.В. Hollenbek и соавт., 1988). В тоже вре-

мя, в целях профилактики развития сахарного диабета, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, а также при лечении этих патологических состояний рекомендуется ограничивать употребление продуктов с высокими гликемическими индексами.

Взаимозаменяемость продуктов, содержащих 1 хлебную единицу (ХЕ = 12 г углеводов), соответствующую приблизительно 50 ккал

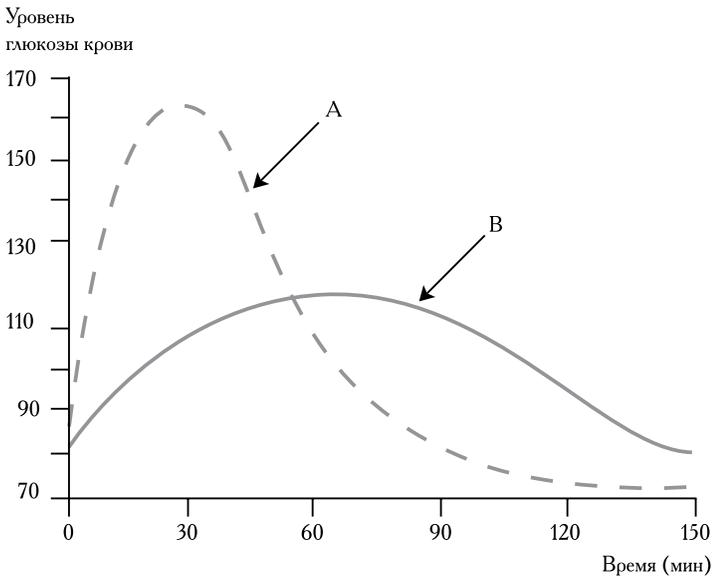
Продукт	Масса, г	Продукт	Масса, г	Продукт	Масса
Хлеб ржаной	25	Тыква	185	Крыжовник	120
Хлеб пшеничный	20	Кабачки	210	Яблоки	106
Мука пшеничная	18	Капуста цветная	245	Груши	110
Сухари черные	17	Перец красный	210	Сушеные яблоки	20
		сладкий			
Крупа овсяная	20	Свекла	110	Абрикосы	114
Крупа гречневая	15	Помидоры	300	Персики	115
Крупа ячневая	15	Огурцы	1200	Мандарины	140
Крупа рисовая	15	Грибы свежие	400	Апельсины	140
Пшено	15	Грибы сухие	120	Грейпфрут	165
Хлопья овсяные	20	Малина	135	Арбуз	190
Макаронны	22	Слива	120	Орехи	105
Крупа манная	15	Вишня	106	Курага	17
Картофель	60	Черника	200	Сок томатный	300
Морковь	170	Черешня	98	Простокваша	300
Фасоль	21	Брусника	165	Кефир	350
Горошек зеленый	90	Смородина	150	Молоко цельное	250
Горох сухой	20	Земляника садовая	150		

Гликемические индексы различных продуктов (А. Тоббинг и соавт., 1986)

Углеводы с высоким гликемическим индексом		Углеводы с низким гликемическим индексом	
Жареный картофель	95	Хлеб с отрубями	50
Белый хлеб из муки высшего сорта	95	Необработанные зерна риса	50
Картофельное пюре	90	Горох	50
Мед	90	Необработанные злаковые без сахара	50
Морковь	85	Овсяные хлопья	40
Кукурузные хлопья	85	Гречневая каша	40
Сахар	75	Ржаной хлеб с отрубями	40
Белый хлеб	75	Свежий фруктовый сок без сахара	40
Очищенные злаковые с сахаром (мюсли)	70	Макаронны из муки грубого помола	40
Шоколад	70	Красная фасоль	40
Вареный картофель	70	Сухой горох	35
Бисквиты	70	Хлеб с отрубями, 100% обмолоченный	35
Кукуруза (маис)	70	Молочные продукты	35
Белый рис	70	Чечевица	30
Черный хлеб	65	Макаронны из непросеянной муки грубого помола	30

Свекла	65	Турецкий горох	30
Бананы	60	Свежие фрукты	30
Джем	55	Консервированные фрукты (без сахара)	25
Сухая фасоль	30	Горький шоколад (с более 60 % содержанием какао)	22
Тесто из муки без отрубей	55	Фруктоза	20
		Соя	15
		Зеленые овощи, помидоры, лимон, грибы	15

На особенности повышения уровня гликемии оказывает влияние также скорость их всасывания. Выделяют быстро- и медленнодействующие углеводы. Поэтому кривая уровня глюкозы после их приема имеет свои особенности. К первым относятся продукты с высоким гликемическим индексом — фруктовый сок, шоколад, напитки с сахаром, сахар, таблетки глюкозы. Они очень быстро повышают глюкозу в крови, так как быстро всасываются. Ко вторым относятся хлеб, бисквиты, каши, которые усваиваются более медленно.



Кривая гликемии после приема углеводов:
А — быстроусваиваемых; **В** — медленноусваиваемых

Кроме того, на скорость всасывания влияет целый ряд других факторов, представленных ниже.

Факторы, которые способствуют более медленному

повышению уровня глюкозы крови

- *Измельчение пищи.* Более крупные куски пищи дольше перевариваются в желудке и кишечнике, медленнее покидают желудок.
- *Гельформирующие волокна.* Высокое содержание клетчатки (хлеб грубого помола) в пище способствует более медленному подъему уровня глюкозы в крови и более медленному опорожнению желудка, а также связыванию глюкозы в кишечнике.
- *Структура клеток.* Горох, фасоль и чечевица сохраняют свою клеточную структуру даже после проваривания. Все фрукты вызывают более медленный подъем уровня глюкозы, чем очищенные от кожуры плоды и соки.
- *Содержание жира.* Жир в пище замедляет опорожнение желудка.
- *Структура крахмала.* Сваренный и размятый картофель вызывает более быстрый подъем уровня глюкозы (так же, как обычный сахар), а рис и вермишель — более медленное повышение сахара в крови.

Так, например, картофель имеет один из самых высоких гликемических индексов. Способ приготовления очень важен для картофеля, поскольку при этом в большей или меньшей степени удаляются устойчивые (трудноусваиваемые) крахмалы. Когда картофель готовят в духовке или делают пюре, количество устойчивого крахмала ниже и он легче усваивается.

Факторы, которые способствуют более быстрому

повышению уровня глюкозы крови

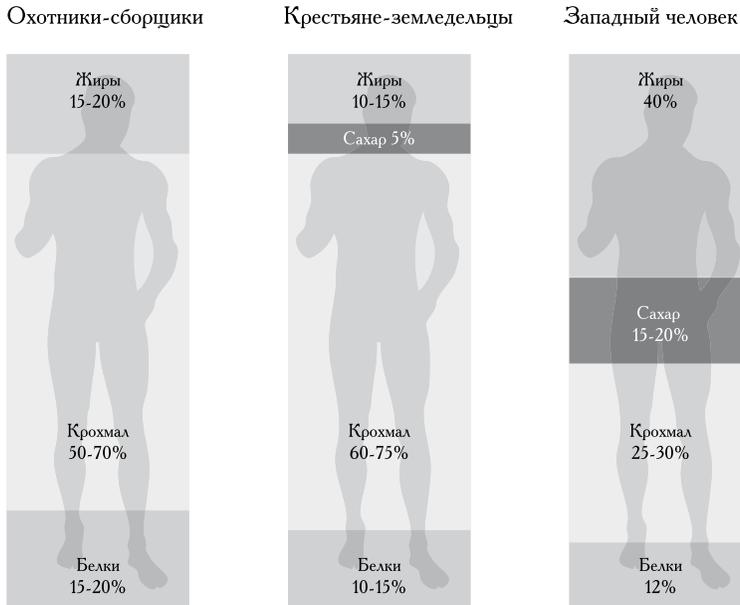
- *Нагревание:* проваривание и другие виды нагревания разрушают крахмал пищи.
- *Приготовление пищи:* полированный рис повышает уровень глюкозы крови быстрее, чем неполированный, картофельное пюре — быстрее, чем целый картофель, измельченная морковь быстрее — чем резаная. Пшеничная мука дает более высокий подъем уровня глюкозы, когда приготовлена в виде хлеба, чем когда применяется в виде вермишели.
- *Напитки к пище:* напитки с пищей способствуют более быстрому опорожнению желудка. Поэтому лучше всего выпивать только один стакан напитка вместе с едой.
- *Содержание глюкозы:* размер и структура клеток различной пищи влияют по-разному на уровень глюкозы крови, не смотря на одинаковое содержание углеводов.
- *Содержание соли:* соль пищи способствует повышению абсорбции глюкозы в кровяное русло.

На развитие заболеваний оказывает влияние целый ряд объективных и субъективных факторов. К последним относится злоупотребление сладкими рафинированными продуктами. К объективным причинам следует отнести изменение образа жизни и питания людей за последнее столетие (рис. 22). Потребность в сладком наши предки

много веков удовлетворяли сладкими фруктами, ягодами, бахчевыми культурами (арбузами, дынями) и другими натуральными продуктами в свежем, вяленом и сушеном виде. Разнообразен был набор сладких композиций и блюд, в которые сахар не входил, потому что его еще не было, либо он был дефицитен и дорог. Питание населения индустриально развитых стран Запада сильно изменилось за последние два века. Употребляемая ранее переработанная пища, содержащая много углеводов и балластных веществ, в настоящее время сменилась продуктами, богатыми белками и жирами, содержащими мало балластных веществ, в основном животного происхождения. С точки зрения физиологии питания такая тенденция является неблагоприятной, так как повышает риск возникновения различных заболеваний (Б. Коммонер, 1974).

Существует гипотеза существования так называемого «накопительного генотипа». Согласно этой гипотезе, в процессе эволюции в организме человека выработался механизм приспособления к длительным периодам голодания между приемами добытой пищи путем отложения жировых запасов, которые служили источниками энергии при отсутствии пищи. В условиях доступности пищи эта особенность «накопительно-го генотипа» приводит к ожирению и инсулинорезистентности (Р. Zimmet и соавт., 1978).

Изменение компонентов пищи в питании людей (Zimmet P. et al., 1997)



Предполагают и другие механизмы, вносящие свой вклад в развитие нарушений углеводного обмена. Согласно гипотезе «дефицитного фенотипа», недостаточное питание в период внутриутробного развития или ранний постнатальный период является одной из основных причин замедленного развития эндокринной функции поджелудочной железы. Это в дальнейшем приводит к развитию секреторной дисфункции островкового аппарата, определяя формирование предрасположенности к развитию сахарного диабета (С. Wales и соавт., 1991).

Еще одно предположение основано на том, что возникающая при приеме углеводов гиперинсулинемия способствует избыточному усвоению жиров, которые одновременно поступают в организм, что вызывает развитие ожирения, а в последующем возникновение инсулинорезистентности. На этом предположении базируется концепция раздельного питания, согласно которой в целях предотвращения повышения массы тела, не рекомендуют одновременное употребление с пищей углеводов и жиров.

Все высказанные предположения имеют право на существование и должны учитываться при разработке рекомендаций для профилактики развития нарушений углеводного обмена.

Не уделяя достаточного внимания своим привычкам, а часто не имея достаточной силы воли, чтобы с ними справиться, человек пытался найти другие, альтернативные пути борьбы с негативными пристрастиями. Одним из таких методов является попытка обмануть привычки. В частности, замена сладких сахаров бескалорийными сахарозаменителями позволяет удовлетворить вкусовые потребности и избежать вредных последствий. Такой метод в сочетании с соответствующей диетой и рациональным образом жизни однозначно дает положительные результаты. Например, если суточная потребность человека в сахаре составляет 50 г (т. е. 10 чайных ложек или 10 кусочков сахара), что дает 200 кал в день, то простая замена сахара на ксилит или сорбит позволяет сократить их потребление до 25 г, что составляет только 100 кал.



Метод использования сахарозаменителей приемлем и тогда, когда уже имеются нарушения углеводного обмена и необходимо использовать лекарственные средства. Их употребление будет способствовать лечению. При этом люди, получая удовлетворение от сладкого вкуса пищи, не вводят в организм сахара в количествах, наносящих вред.

Классификация сахарозаменителей

Поиск заменителей сахара, активно проводимый в настоящее время во многих странах, обусловлен в значительной степени необходимостью оптимизации питания здоровых людей, а также и возможностью решения вопросов рационального питания людей, страдающих определенными заболеваниями. С незапамятных времен известно, что причиной развития целого ряда болезней становится неправильный образ жизни и, в частности, привычки питания. В настоящее время эти заключения получили научное подтверждение, особенно относительно злоупотребления сладкой и жирной пищей. Предлагая древнему человеку сладкие плоды, природа использовала сладкий вкус как приманку. Стремясь насладиться вкусом пищи, наш первобытный предок «заодно» потреблял витамины, микроэлементы, клетчатку — все, что чрезвычайно нужно организму. Однако человек научился выделять и употреблять сладкое в отдельности от других полезных ингредиентов. Привыкнув к сладкому с детства, люди с годами увеличивают свои потребности, не учитывая, что их организм не рассчитан на такие количества. Поэтому, прежде чем начинать лечение наших пациентов, мы рекомендуем: если заболел и хочешь быть здоров — измени образ жизни. Существует выражение, высказанное американскими диабетологами: Легче изменить религию человека, чем привычки питаться». Действительно, постоянно употребляя сладкую, жирную, соленую, острую пищу, не каждый человек имеет силу воли отказаться от привычек, которые складывались годами. Необходимость исключать или резко ограничить употребление сахара в питании создает у людей состояние дискомфорта. Особенно трудно переносят исключение сладостей дети и подростки. Стремление сохранить привычные вкусовые свойства пищи привело к необходимости разработать способы «обмана» вкусовых ощущений человека, когда, воспринимая привычный и приятный вкус, люди не наносят вред своему организму, как при употреблении избыточного количества вредных ингредиентов. В настоящее время предпринимаются попытки создания солезаменителей, жирозаменителей и сахарозаменителей. Учитывая негативные последствия, наступающие от неумеренного потребления сахаров, особое внимание уделялось созданию сахарозаменителей, которые можно было бы употреблять, удовлетворяя вкусовые чувства и не вызывая негативных последствий. Поэтому к сахарозаменителям предъявляются следующие требования:

1. Приятный сладкий вкус.
2. Безвредность.

3. Отсутствие влияния на углеводный обмен.
4. Хорошая растворимость в воде.
5. Стойкость к кулинарной обработке (температуре).

В последние десятилетия в экономически развитых странах ведется поиск и создаются производства новых, безвредных для человека, низкокалорийных подслащающих веществ, способных удовлетворять потребности организма больных сахарным диабетом и лиц с избыточной массой тела (Я.Л. Германюк, 1986, 1987; Г.А. Дунаевский и соавт., 1987). Потребляя эти продукты, можно четко регулировать поступление калорий и не чувствовать себя ущемленным в сладости. Необходимо отметить, что применение сахарозаменителей не является необходимостью с физиологической точки зрения. Их использование диктуется психологией человека, традициями и привычками употребления сладкой пищи.

Многие заменители сахара различаются между собой по химическому составу, способам получения, долей участия в обмене веществ, их переносимостью. Одним из основных показателей качества сахарозаменителей является интенсивность сладости. В настоящее время известно довольно много подобных веществ, обладающих сладким вкусом, что требует их классификации по различным признакам. Реальное число практически используемых сладких веществ не так велико, так как большинство из них обладают либо слабовыраженным сладким вкусом, либо проявляют токсичность или нежелательные побочные эффекты.

Один из принципов классификации подсластителей — разделение их по степени сладости относительно сахарозы. Те подсластители, уровень сладости которых близок к сахарозе, называют объемными подсластителями, а вещества, во много раз слаще сахарозы — интенсивными подсластителями (B.J. Rolls, 1991; A. Drenowski, 1995).

Некоторые объемные подсластители для своего растворения требуют дополнительного количества теплоты, из-за этого раствор охлаждается, а во рту возникает чувство «холодка». Эти свойства, в разной степени, выражены у ксилита, сорбита и маннита.

Объемные подсластители
(сладость близка к сахарозе)

Изомальт
Лактит
Мальтол (и его производные)
Сорбит
Волемит
Ксилит

Интенсивные подсластители
(сладость выше, чем у сахарозы)

Аспартам
Цикламат
Ацесульфам «К»
Глицирризин
Монелин
Неогесперидин
Сахарин
Стевиозид
Тауматин

Поэтому их часто используют как увлажнители, для снижения карамелизации, для охлаждения ротовой полости в безалкогольных напитках. В некоторых видах мороженого объемные подсластители могут заменить сахарозу, благодаря их технологическим преимуществам — предотвращать образование зернистой структуры вследствие кристаллизации при низких температурах.

Важной с практической точки зрения является классификация сахарозаменителей по калорийности. При этом различают калорийные сахарозаменители, прием которых необходимо учитывать в диетах, направленных на снижение массы тела, и их возможное влияние на уровень глюкозы крови, а также бескалорийные, не имеющие противопоказаний.

Калорийные (4 ккал/г) подсластители

Фруктоза
Спирты
Сорбит
Ксилит
Маннит
Изомальт

Бескалорийные подсластители

Аспартам
Ацесульфам «К»
Циклакат
Сахарин
Сукралоза (хлорсахароза)

Калорийные вещества со сладким вкусом называют также сахарозаменителями. Имея энергетическую ценность, близкую к сахарозе, они метаболизируются в организме более плавно, чем сахар, с меньшей потребностью в инсулине, а при умеренном потреблении не приводят к выраженной гипергликемии. Например, такие сахарозаменители: ксилит, сорбит, фруктоза.

Бескалорийные вещества еще называют собственно подсластителями. Они не обладают или почти не обладают энергетической ценностью, поэтому их метаболизм не зависит от инсулина и не влияет на уровень глюкозы в крови. Однако на практике принято употреблять термины «калорийные» и «бескалорийные» сахарозаменители.

Все известные сладкие вещества можно также разделить на две большие группы: природные и синтетические. К числу природных сладких веществ относятся моносахариды и олигосахариды, гидролизаты крахмала, сахаридные спирты и сладкие вещества несакхаридного типа, а также подсластители растительного происхождения.

Синтетические подслащивающие вещества, вследствие полного отсутствия у них калорийности, стали вытеснять природные «калорийные» сладкие вещества из некоторых пищевых продуктов и из рациона питания диабетиков. В отличие от известных сладких углеводов, синтетические подслащивающие вещества универсально удовлетворяют требованиям диеты. При наличии сладкого вкуса эти вещества имеют совер-

шенно отличный от углеводов путь обмена. Однако ряд авторов указывают и на отрицательные свойства синтетических подсластителей. Так, сахароза вызывает ощущение сладкого без дополнительного привкуса в широком интервале концентраций (от менее 0,5 % до более чем 100 %), в то время как у некоторых синтетических сахарозаменителей наблюдается переход от сладкого вкуса к иному при незначительных изменениях концентрации. Поэтому их рекомендуют применять в определенном диапазоне доз. Кроме того, сахароза, в отличие от синтетических сахарозаменителей, обладает консервирующими свойствами, что влияет на сохраняемость продуктов.

Очень важным моментом для широкого внедрения сахарозаменителей является их безвредность. Для проверки безопасности применения сахарозаменителей и определения средней дозы потребления (Average Daily Intake) необходимо определить возможный 100-кратный экспериментальный уровень в режиме питания. Согласно рекомендациям Европейского комитета по продуктам питания, не имеет смысла устанавливать этот показатель для мальтола и подсластителей на его основе (так называемых гидрогенизированных сиропов глюкозы), а для синтетических сахарозаменителей такие исследования обязательны.

Классификация сахарозаменителей

I. Природные

	Сладость (сахароза=1)
Стевиозид и ребаудиозид А (<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni)	200-300 450
Монеллин (<i>Dioscoreophyllum cumminsii</i>)	1500-2000
Тауматин (<i>Thaumatococcus daniellii</i>)	2000-3000
Тауматин + Al («Талин»)	35 000
Периллартин (эфирное масло <i>Perilla frutescens</i>)	200
Глицерризин (корни <i>Glycyrrhiza glabra</i>)	50-100
Нарилгин (<i>Citrus paradisi</i>)	1000
Неогесперидин ДС (<i>Citrus arantium</i>)	1500-1800
Осладин (<i>Polypodium vulgare</i>)	3000
Филодultzин (<i>Hydrangea macrophylla</i>)	200-300
Фрукты Ло Хан (<i>Momordica grosvenori</i>)	400
Мед — инвертный сахар (фруктоза+глюкоза)	1,3
Фруктоза	1,73
Глюкоза	0,74
Мальтоза	0,32
Галактоза	0,32
Лактоза	0,16
Триптофан	25-50

Алитам (белок)

2000

II. Синтетические**Сладость**
(сахароза=1)

Аспартам	200
Ацесульфам К	130-200
Сахарин	300
Цикламат	30
Сукралоза(хлорсахароза)	600
Дульцин (сукрол)	150-200
Суосан	350
Ксилит	1.2
Сорбит	0.6
Маннит	0.4

Каждое из известных на данный момент веществ-сахарозаменителей имеет свои преимущества и недостатки. Поэтому рекомендуют смешивать малые дозы сразу нескольких таких веществ. Такие смеси придают сладкий вкус в результате суммарного действия более низких доз отдельных ингредиентов, чем каждого в отдельности. При снижении количества каждого из компонентов нежелательный эффект уменьшается или стирается вовсе. В состав смесей иногда входят ограниченные количества натуральных простых сахаров, таких, как фруктоза, сорбит или ксилит, а также искусственные заменители, такие, как ацесульфам «К» или аспартам. Можно принять за основу совет использовать для смеси по меньшей мере два вещества.

Сладость различных сахаров относительно сладости сахарозы, принятой за 1.

Сахара Усл. ед.	
<i>Моносахариды</i>	
Глюкоза	0,74
Фруктоза	1,2-1,7
Галактоза	0,3-0,6
Инвертный сахар (смесь глюкозы с фруктозой)	0,13
Манноза	0,59

Дисахариды	
Сахароза	1,0
Мальтоза	0,3-0,46
Лактоза	0,16
Спирты	
Маннит	0,7
Ксилит	1,0
Сорбит	0,6

Кроме сахарозаменителей и подсластителей отдельно выделяют также группу веществ — модификаторов вкуса, изменяющихся вкусовые восприятия.

Известно, что сладким вкусом обладают моносахариды, дисахариды и многоатомные спирты. Полисахариды не имеют сладкого вкуса. Наибольшей сладостью, по сравнению с тростниковым сахаром, обладает фруктоза. Сладость в основном определяется путем органолептического сравнения различных моносахаридов со сладостью сахарозы; при этом определяется наименьшая концентрация вещества, способная вызвать ощущение сладости. Ниже приводятся сведения о сравнительной сладости различных сахаров.

Стевия медовая — «сладкая трава»

Пытаясь найти сладкие продукты, люди обращали внимание на природные источники их получения, и прежде всего среди растительного царства. Они исторически являются более известными и более испытанными. Поэтому, все большее внимание привлекают естественные подсластители, способные заменить сахарозу, среди которых наиболее популярными являются сладкие вещества, которые получают из двулистника сладкого (*Stevia rebaudiana* Bertoni). Это травянистое растение семейства сложноцветных представляет собой низкий кустарник высотой 30-40 см., произрастающий в болотистой местности на бескислотных и гумусных почвах Южной Америки, в частности в Бразилии и Парагвае (Hanson, De Oliveira, 1993). Оно приходится родственницей подсолнечнику и ноготкам. Цветки у стевии небольшие, белые, с бледно-пурпурной сердцевинкой, способны к самоопылению, и возможно, опыляются насекомыми. Семена маленькие и разносятся ветром через волосяной хохолок. Так как сложноцветные находятся в периоде филогенетической молодости, у них продолжается процесс видообразования, а существующие виды очень изменчивы, они довольно хорошо адаптируются к условиям внешней среды.

Жители местных племен Гуарана и Гаучо называли стевию Каа-хээ («сладкая

трава» или «медовый лист») и в течение нескольких столетий использовали вытяжку из нее как подсластитель и как традиционное лечебное средство (Kinghorn, Soejarto, 2002). И в настоящее время в некоторых городах Парагвая продается чай из стевии почти во всех барах и ресторанах, а взбитое молоко, соки и кофе подслащиваются этим растением.

Другое народное применение стевии (в Латинской Америке и на Востоке) — для восстановления сил после нервного и физического истощения, для улучшения пищеварения и функции желудочно-кишечного тракта, печени, почек и поджелудочной железы. Применялась она также наружно.



***Stevia rebaudiana* Bertoni**

Впервые стевию обнаружили испанские конкистадоры в XVI в. вблизи деревни Рио Монде на северо-востоке Парагвая. Затем о ней надолго забыли. Интерес к этому растению возродился после появления в конце XVIII и начала XIX века ряда статей парагвайского ботаника Moises Bertoni о «медовом листе» (M. Bertoni, 1905, 1911). «Когда впервые смотришь на растение, ничто не привлекает особого внимания, но если кладешь маленький листочек в рот, поражаясь его сладости. Достаточно небольшого фрагмента листа, чтобы ощущать чувство сладости во рту на протяжении часа».

Эти слова, написанные в 1899 г. М. Bertoni, открыли и представили миру уникальное растение стевии, названное в честь автора *Stevia rebaudiana* Bertoni. Первоначально называемая *Eupatorium rebaudianum*, она была описана более подробно и ее название было изменено в 1905 г. на *Stevia rebaudiana* Bertoni.

Благодаря сладости и предполагаемой лечебной ценности ее листьев на это растение обратили внимание с экономической и научной точки зрения. Япония была первой страной в Юго-Восточной Азии, где стевию начали продавать как подсластитель для пищевой и фармацевтической промышленности. С тех пор выращивание этой культуры распространилось в некоторых странах Азии, включая Китай, Малайзию, Сингапур, Южную Корею, Тайвань и Таиланд. Ее также успешно выращивают в США, Японии, Канаде, в европейских странах (Brandle et al., 2000) и в Украине.

Сладкие продукты из стевии в настоящее время применяется во многих странах как заменитель сахара. В 2002 году стевия заняла второе место в продажах растительных лекарственных добавок в США. Перспективность их применения в пищевой и фармацевтической промышленности обусловлена тем, что среди других растительных подсластителей с низкой калорийностью вкус стевии считается наиболее приятным и более близким ко вкусу сахарозы. В 1991 г. Д.Г. Уванна писал: «хотя вкус стевии приятен, он несколько отличается от вкуса сахара. Он больше напоминает вкус нектара дикой жимолости, слаще и несколько сильнее».

Использование подслащивающих компонентов из стевии резко увеличилось после того, как обнаружилось, что целый ряд проблем здравоохранения связан с потреблением сахарозы, таких, например, как кариес, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и синдром инсулинорезистентности.

I. Структура сладких веществ стевии

В 1952 г. была установлена химическая структура сладкого компонента стевии, стевियोзида. Установлено, что он является дипертеновым гликозидом, состоящим из трех молекул глюкозы и аглюкона стевиола (Вуд и др., 1955 г.; Вуд и Флетчер, 1956 г.).

Кроме стевियोзида, в листьях стевии обнаружили и другие сладкие гликозиды — ребаудиозиды (А, В, С, Д и Е), дулиобиозид и стевиолбиозид с различной степенью сладости (от 50 до 450) по отношению к сахарозе. Наиболее сладким из них является ребаудиозид А (степень сладости 350-450). В сухих листьях стевии содержится около 3 % ребаудиозида. В отличие от стевियोзида он более растворим в воде, а неприятное послевкусие его менее интенсивно, чем у стевियोзида.

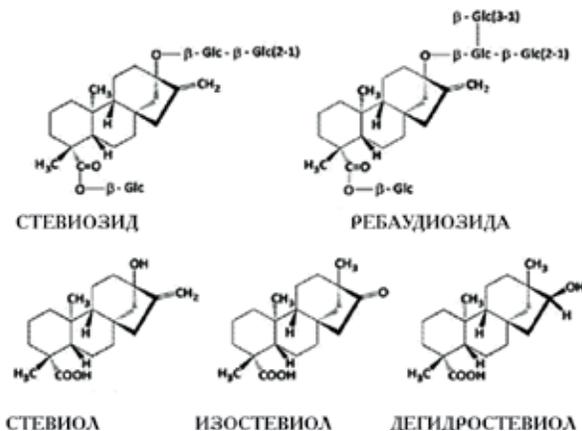
У всех этих выделенных дитерпеноидных гликозидов химический остов один и тот же — стевиол, но они различаются по углеводным остаткам в положениях С13 и С19 (Shibata et al., 1995). Сладкие вещества стевии различаются между собой как по степени сладости, так и по количественному содержанию в листьях. Основными компонентами листьев (в процентах от сухого веса) являются: стевиозид (5-10 %),

ребодиозид А (2-4 %), ребодиозид С (1-2 %) и дюлькозид А (0,4-0,7 %) (Wood et al., 1955). Химическая структура стевиозида и родственных соединений, включая стевиол, ребодиозид А, изостевиол и дигидроизостевиол показана на рисунке.

Сладость гликозидов стевии по сравнению с сахарозой следующая: для дюлькозида А в 50-120 раз, для ребодиозида А — в 250-450 раз, для ребодиозида В — в 300-350 раз, для ребодиозида С — в 50-120 раз, для ребодиозида D — в 250-450 раз, для ребодиозида Е — 150-300 раз, для стевиобиозида — в 100-125 раз, а для стевиозида — в 300 раз (Crammer, Ikan, 1986).

По химическому строению сладкие вещества стевии являются тетрациклическими дитерпеновыми гликозидами, агликоном которых является стевиол, не имеющий вкуса. Ферментативный гидролиз стевиозида приводит к образованию 3 молей D-глюкозы и 1 моля безвкусного агликона стевиола. При кислотном гидролизе стевиозида образуются D-глюкоза и агликон изостевиол. Структура стевиола подобна таковой стероидных гормонов и обладает слабой антиандрогенной активностью (Р. Mazzei и соавт., 1968). Стевиозид представляет собой белый кристаллический гигроскопический порошок с температурой плавления 196-198 0С, легко растворимый в воде, устойчив к высокой температуре, поэтому может быть использован для приготовления диетических и консервированных продуктов. Он в 300 раз слаще, чем 0,4 % раствор сахарозы, в 150 — чем 4 % раствор и в 100 раз превышает сладость 10 % раствора сахарозы (М. Bridel, R. Lavielle, 1931; В. Crammer, Р. Ikan, 1986; Е. Mosetting и соавт., 1963; Jг Wood и соавт., 1955). Послевкусие сладкого у стевиозида понижается в присутствии сахарозы, фруктозы и глюкозы.

Химическая структура гликозидов стевии



Биосинтез дитерпеновых гликозидов в листьях стевии на начальных этапах имеет общие пути с биосинтезом гибберелиновой кислоты — важного растительного гормона, ускоряющего рост стеблей, прерывающего покой у семян и индуцирующего цветение. Значение дитерпеновых гликозидов для стевии ещё не установлено. Некоторые учёные считают, что эти вещества отгоняют насекомых, другие предполагают, что они контролируют уровень гибберелиновой кислоты. Установлено, что верхние более молодые листья имеют меньшую сладость, чем старые нижние.

Кроме сладости, стевииозиду присуща некоторая горечь, и он оставляет определенное послевкусие (Jakimovich et al., 1990). Однако эту проблему можно решить при помощи ферментативной модификации стевииозида с использованием пулланазы (pullanase), изомальтазы (Lobov et al., 1991), β -галактозидазы (Kutahata et al., 1989) или декстринсахаразы (Yamamoto et al., 1994).

Продажные подсластители стевии выпускают как в виде стевииозида, так и в виде экстракта стевии (Kingham, Soejarto, 2002; Brandle, Rosa, 1998). Их используют во многих видах пищевых продуктов и товаров, таких как соленые (маринованные) овощи, сухие морепродукты, соевый соус, напитки, конфеты, жевательная резинка, йогурты и мороженое, а также в составе зубной пасты и жидкостей для полоскания рта.

Наиболее широкое распространение в качестве сахарозаменителя получил стевииозид, так как его содержание в растении более высокое. Технология выделения стевииозида из листьев пока довольно сложная. Она включает жидкую экстракцию такими растворителями, как хлороформ-метанол, глицерин и пропиленгликоль, а затем очистку, включающую экстракцию в полярный органический растворитель, обесцвечивание, коагуляцию, ионообменную хроматографию и кристаллизацию (Kingham & Soejarto, 1985; Pasquel et al., 2000). Очистку стевииозида можно осуществить также при помощи только ионообменной хроматографии, которая считается наилучшим методом. Затем из водного экстракта вновь осаждают и фильтруют стевииозид, очищенный на 90%. Разработана технология получения стевииозида из листьев стевии путем экстракции горячей водой под высоким давлением (Pol et al., 2007),

Предпринимались попытки синтезировать это соединение, получены некоторые аналоги, обладающие сладким вкусом, но подробных сообщений на эту тему нет. Большой интерес к стевииозиду был проявлен в Японии, где первые растения были интродуцированы в 1970 г., а к 1978 г. продажей продукции, экстрагируемой из листьев, уже занималось 12 компаний. С 1984 г. все ведущие предприятия Японии по производству безалкогольных напитков начали применять стевииозид как полноценный заменитель сахара. В Японии выпускается несколько подсластителей, в состав которых входит стевия: «стевизин» — практически чистый стевииозид и «стевикс» — смесь сладких гликозидов из листьев стевии. Стевикс обладает более приятным вкусом благодаря ребаудиозиду А, однако он менее сладкий, так как содержит другие менее сладкие гликозиды стевии. Кроме того, смесь стевииозида и глицеризина (экстракт корня солодки) применяется в Японии как подсластитель под названием «Марулерон А». По

мнению специалистов Японии, стевиозид перспективен в качестве сахарозаменителя и в экономическом плане — он вдвое дешевле сахара (M. Yabu и соавт., 1977).

II. Безопасность продуктов стевии.

Токсичность. Очень важным является тот факт, что во многочисленных исследованиях была продемонстрирована низкая токсичность и безопасность стевиозида. Наиболее ранние работы, подтверждающие безопасность стевиозида, проведены Ребауди в 1900 г. В 1915 г. Кобер, а в 1935 г. Помарет и Лавиелли подтвердили эти результаты. В исследованиях 1975 г. H. Akashi и Y. Yokoyama сообщили, что ЛД₅₀ для стевиозида составляет 15 г/кг при пероральном введении, а в 1976 г. Митсухаша установил, что ЛД₅₀ при подкожном введении равняется 8,2 г/кг (ЛД₅₀ является дозой, когда гибнет 50% лабораторных животных). В 1982 г. эти результаты были подтверждены (H. Fujita, T. Edahiro, 1979; M. Alvarez, 1986).

Изучение *in vitro* с привлечением множества различных линий перевиваемых почечных и кишечных клеток показали, что для того, чтобы снизить жизнеспособности клеток, надо внести в культуру стевиозид в концентрации 2 мМ, хотя жизнеспособность существенно снижается уже при концентрации, равной 0,2 мМ (Srimaroeng et al., 2005b; oonkaewwan et al., 2008). Как предполагалось в ранних исследованиях, такое токсическое воздействие может быть результатом нарушения функций митохондрий (Toskulkae et al., 1997; Srimaroeng et al., 2005b).

При оценке острой и хронической токсичности в опытах на мышах, крысах и хомяках после приема стевиозида через рот в количестве 15 г/кг ВТ оказалось, что острую токсичность обнаружить не удастся (Akashi & Yokoyama, 1975; Mitsuhashi, 1976; Medon et al., 1982; Xilli et al., 1992; Toskulkae et al., 1997). Однако, при введении стевииола через рот определено LD₅₀, равная 5-20 г/кг ВТ. При этом хомяки были более чувствительны к токсичности стевииола, чем мыши и крысы (Toskulkae et al., 1997).

При гистологическом исследовании органов хомяков, получивших стевииол, обнаружена дегенерация клеток проксимальных почечных канальцев, степень которой коррелировала с повышением уровня азота мочевины и креатинина в сыворотке. На кортикальных срезах почек крысы было установлено, что стевиозид и стевииол тормозили поглощение органического иона пара-аминогиппопурата, что свидетельствует о влиянии исследуемых гликозидов на регуляцию выведения таких соединений через почечную систему секреции (Toskulkae et al., 1994b). Однако при фармакологической концентрации (0,7 мМ) и максимальной концентрации, растворимой в буфере, стевиозид оказывал незначительное и обратимое тормозящее действие на транспорт п-аминогиппопурата почечными проксимальными канальцами кролика, не влияя на содержание в клетке АТФ и на активность Na⁺/K⁺-АТФазы (Jutabha et al., 2000). С другой стороны, стевииол в низкой концентрации (10 мкМ) достоверно ингибировал трансэпителиальный перенос п-аминогиппопурата. Несмотря на то, что еще не выяс-

нен точный механизм торможения трансэпителиального переноса под действием стевозида и стевииола, полученные данные говорят о его роли в ингибировании или интерференции с базолатеральными переносчиками органических ионов (Chatsudthipong & Jutabha, 2001; Jutabha et al., 2000).

Экспериментальные данные показывают, что стевииол и в меньшей мере стевииозид взаимодействуют как с системами переноса анионов, так и с системами переноса катионов. Стевиол может оказывать выраженное влияние на эти системы, если присутствует в плазме в концентрации 10 мкМ. Утвержденная ежедневная доза потребления (ADI) для стевииозида в 5 мг/кг массы тела может обеспечить концентрацию стевииола в плазме, равную 20 мкМ, если стевииозид целиком превратится в стевииол (JECFA, 2006). Исследования показали, что после однократного перорального приема стевииозида в дозе 4,2 мг/кг концентрация стевииола в плазме крови здоровых взрослых мужчин составила 121 нг/мл (0,38 мМ) (Wheeler et al., 2008). При этом, большинство молекул стевииола представлены в конъюгированной форме. При такой низкой концентрации стевииола в плазме после приема стевииозида он не должен оказывать отрицательного влияния на транспортные системы почек. Кроме того, мягкое диуретическое действие растения способствует выведению продуктов обмена, шлаков и солей тяжелых металлов из организма.

При назначении стевииозида в дозе 750 мг/день в течение трех месяцев здоровыми людьми, лицами с диабетом или гипертонией не обнаружено побочных явлений или нарушений при проведении функциональных проб печени и почек, а также при анализе уровня электролитов в плазме крови (Hsieh et al., 2003; Bartiocanal et al., 2008).

Величину ежедневной дозы потребления (ADI), равную 0-2 мг/кг массы тела для стевииола, эквивалентную 0-5 мг/кг для стевииозида, утвердили на объединенной конференции экспертов Всемирного комитета по пищевым продуктам и экспертов ВОЗ (JECFA, 2006); в этом случае достигается концентрация стевииозида в толстой кишке, равная около 0,05-0,2 мМ, при которой не ожидается никаких токсических эффектов для клеток кишечника (Boonkaewwan et al., 2008). Согласно фармакокинетическим исследованиям на людях, после однократного приема стевииозида через рот в количестве 4,2 мг/кг массы тела средняя максимальная концентрация стевииол-глюкуронида и свободного стевииола в плазме составили, соответственно, 1,89 мкг/мл (3,7 мкМ) и 0,19 мкг/мл (0,38 мкМ) (Wheeler et al., 2008). Такой уровень стевииола не обладает токсичностью для клеток человека, и стевииол-глюкуронид, по-видимому, не превращается обратно в стевииол.

Согласно данным Отдела сельского хозяйства США, в 1985 г. потребление сахара на одного человека составило 130 фунтов (1 фунт равен приблизительно 400 г), что равно 2,5 г/кг массы в день. Учитывая, что ЛД₅₀ стевииозида, как указывалось, составляет 15 г/кг, а также то, что он в 300 раз слаще сахара, можно рассчитывать, что этот показатель токсичности примерно в 1800 раз больше, чем то количество сладкого, которое в среднем потребляется человеком в сутки и безопасно для его здоровья.

Канцерогенность. На возможные канцерогенные свойства стевियोзида обращали особое внимание. Во многих исследованиях с применением различных экспериментальных моделей оценивали мутагенные свойства стевियोзида и стевииола. Генетический анализ обработанных бактерий показал, что стевииол не обладает мутагенностью (Pezzuto et al., 1985; Pezzuto et al., 1986; Suttajit et al., 1993; Matsui et al., 1996a; Klongpanichpak et al., 1997). В тестах, проведенных на бактериях, а также при изучении обратных мутаций, в тесте Эймса и рек-теста, не смогли обнаружить мутагенных свойств стевииола (Matsui et al., 1996a; Klongpanichpak et al., 1997). Кроме того, в культивированных лимфоцитах доноров после обработки их стевииозидом и стевииолом не обнаружили изменений в хромосомах (Suttajit et al., 1993; Temcharoen et al., 2000). Другие исследования мутагенных свойств стевииола не дали однозначных результатов (Pezzuto et al., 1985; Matsui et al., 1996a; Temcharoen et al., 1998; Terai et al., 2002; Matsui et al., 1996; Terai et al., 2002; Matsui et al., 1996).

При изучении мутагенной активности сахараола в Украине в 4 тест-системах (на клетках костного мозга крыс, на плодовой мушке дрозофиле, в тесте Эймса и с помощью метода доминантной летальности в зародышевых клетках крыс) не было обнаружено отрицательных эффектов. Введение крысам сахараола с пищей в течение 2,5 года не вызывало бластомогенного действия.

Канцерогенные свойства стевииозида *in vivo* проверяли на мышах и на крысах. При приеме через рот стевииозид не повышал частоты возникновения рака у крыс (Yamada et al., 1985; Nagiwaru et al., 1984; Xilli et al., 1992; Toyoda et al., 1997; Sekihashi et al., 2002). Никаких доказательств канцерогенности стевииозида не получено также при исследовании на мышах *in vivo* (Matsui et al., 1996a; Yasukawa et al., 2002). Кроме того, показано, что стевииозид угнетает развитие опухолей на коже мышей, вызванных 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетатом (Yasukawa et al., 2002). В 2006 г. JECFA констатировала, что нет доказательств генотоксичности стевииозида *in vitro* или *in vivo*. При дозировках вплоть до 2,0 г/кг ВТ (для мужчин) и 2,4 г/кг ВТ (для женщин) стевииозид не повышает частоты возникновения рака.

Согласно экспертному заключению комитета Организации ООН по вопросам продовольствия и сельского хозяйства (ФАО)/Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по пищевым добавкам (JECFA, 2004 г.), потребление стевии в целом расценивалось безопасным. Однако, JECFA запросил дополнительную информацию для того, чтобы повысить временный общепринятый суточный прием внутрь (ADI) 0–2 мг/кг/сутки для стевииолового гликозида, включая потенциальные воздействия малых доз на глюкозу в крови и кровяное давление. Такие данные в настоящее время представлены.

Тератогенность и влияние на детородную функцию. Вопрос об отрицательном влиянии стевииозида на плодовитость и о его тератогенности возник после того, как было сообщено, что отвары стевии снижают частоту рождения живых детенышей у крыс

(Planas & Kuc, 1968). Однако эти результаты не подтвердились (Shiotsu, 1996).

Поскольку развитие куриного эмбриона чувствительно к отравляющим веществам, тератогенность стевियोзида и стевiola проверяли на оплодотворенных яйцах бройлеров (Geuns et al., 2003b). После инъекции в яйцо стевियोзида или стевiola развитие зародыша происходит нормально, без какого-либо повышения эмбриональной смертности, снижения веса вылупившихся цыплят или деформаций тела. Более того, прием стевियोзида через рот не оказывал какого-либо отрицательного воздействия на плодовитость.

Во многих исследованиях показано, что пероральный прием стевियोзида никак не сказывается на плодовитости, способности к спариванию, беременности или состоянии выводка у мышей и крыс (Mori et al., 1981; Oliveira-Filho et al., 1989; Yodyingyuad & Bonyawing, 1991; Akashi, Yokoyama, 1975; Xilli et al., 1992) или хомьяков (Yodyingyuad & Bonyawing, 1991). У крыс, которые получали еду, содержащую до 1 % (в/в) стевियोзида, не было обнаружено изменений в сперматогенезе или пролиферации интерстициальных клеток (Yamada et al., 1985). Однако если давали необычно высокие дозы экстракта стевии (2,6 г/день) в течение двух месяцев, то у крыс могло наблюдаться снижение плодовитости (Melis, 1999). Следует отметить, что такими же особенностями обладают многие пищевые продукты, включая сахар и соль. У беременных самок хомьяков и их зародышей токсичность стевiola проявлялась после его перорального введения в высоких дозах — более 500 мг/кг массы тела (Wasuntarawat et al., 1998). Это количество стевiola эквивалентно дозе стевियोзида, равной 1250 мг/кг массы тела, что намного превышает ADI (5 мг/кг массы тела), которая признана терапевтической при лечении диабета или гипертензии. При исследовании стевियोзида в Украине он не оказывал отрицательного влияния на репродуктивную функцию животных, не проявил эмбриотоксического действия.

Необходимо отметить, что в некоторых исследованиях экстракт стевии применялся в больших дозах. Одновременно был сделан вывод, что введение экстракта стевии самкам и самцам крыс F 344 на уровне 1 % с пищей на протяжении 2 лет (средний период жизни животных) не вызывает существенных нарушений. Поэтому в настоящее время сложно отрицать безвредность и полезные для здоровья свойства этого растения как пищевой добавки.

Все эти исследования, вместе взятые, согласуются с мнением о том, что прием утвержденной дневной дозы стевियोзида 5 мг/кг ВТ безопасен и не может привести к опасным осложнениям. Комплексные медико-биологические научные исследования, проведенные сотрудниками ВНИИ химии и технологии лекарственных средств, а также НИИ гигиены питания МЗ Украины также подтвердили данные мировой научной литературы о том, что гликозиды стевии не обладают токсическими, мутагенными, канцерогенными свойствами, не оказывают влияния на репродуктивную функцию (гонадотропное, эмбриотоксическое и тератогенное действие отсутствуют) (Смоляр В.И. с соавт., 1992, 1993).

18 сентября 1995 г. FDA(США) опубликовала заключение, согласно которому стевия может использоваться как «добавка к пище» в диетическом питании. Это значит, что стевия может продаваться как добавка к диете, способствующей повышению здоровья. Это решение противоположно принятому ранее, когда FDA определило, что стевия может быть использована только как продукт для наружного применения.

Экстракт стевии и стевииозид официально одобрены как пищевые добавки в Бразилии, Корее и Японии (Choi et al., 2002; Mizutani, Tanaka, 2002), а также в США; они разрешены как пищевые добавки. В 2006 г. объединенная комиссия экспертов Всемирного комитета по пищевым продуктам и ВОЗ (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additive, JECFA), собравшаяся для оценки некоторых пищевых добавок и компонентов, ароматизирующих веществ и природных веществ в составе пищевых продуктов, объявила, что стевииозид утверждается как пищевая добавка с дневным приемом (accepted daily intake, ADI) в количестве 5,0 мг/кг веса тела (JECFA, 2006).

В настоящее время продукты стевии зарегистрированы во многих странах, включая Японию, Парагвай и Бразилию, а также в качестве диетической добавки к пище в США. Более 1 тыс. т экстракта стевии ежегодно потребляется в Японии без единого сообщения о токсичности.

III. Фармакокинетика стевииозидов

Фармакокинетика стевииозидов, введенного в живой организм, описывает его всасывание, распределение, обмен и выделение, что позволяет понять степень воздействия на организм стевииозидов или продуктов его метаболизма. Эти данные необходимы для оценки безопасности стевииозидов.

Абсорбция. Стевиозид является гидрофильным дитерпеноидным гликозидом с относительно высокой молекулярной массой (809,4), поэтому абсорбируется в кишечнике в незначительном количестве. Кроме того, он не разрушается под действием желудочного сока и пищеварительных ферментов (Wingard et al., 1980; Hutapea et al., 1997; Kouyama et al., 2003). Однако кишечные микроорганизмы крыс (Wingard et al., 1980), мышей (Hutapea et al., 1997), свиней (Geuns et al., 2003) и человека (Gardana et al., 2003; Kouyama et al., 2003a) способны превращать стевииозид в его агликон — стевииол. За такое превращение в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта крыс и человека ответственны *Bacteroides* sp. (Gardana et al., 2003). Исследования на добровольцах показали, что через три дня после приема стевииозидов по 750 мг/день в фекалиях всех лиц не обнаружено измеримых количеств стевииозидов, но там присутствует свободный стевииол (Geuns, 2007). Экспериментальные исследования показали, что абсорбтивный перенос стевииола у крыс намного выше, чем перенос стевииозидов (Geuns

et al., 2003). Подобным же образом введение крысам стевииола через рот приводило к быстрому повышению концентрации стевииола в портальной венозной крови, причем пиковая концентрация достигалась через 15 мин (Koyama et al., 2003).

Исследование особенностей транспорта стевииозида и стевииола в монослое перевариваемых клеток человека линии Сасо-2, служащей стандартной моделью для исследования лекарств, показало, что транспорт стевииозида очень низкий, тогда как для стевииола этот процесс осуществляется намного быстрее. При этом преобладает абсорбтивный перенос (Seuns et al., 2003a). Кроме того, механизм абсорбции стевииола включает пассивную диффузию, и перенос опосредованный монокарбокислым транспортом. Все эти данные в совокупности демонстрирует, что при приеме стевииозида через рот из кишечника в кровь поступает именно стевииол.

Распределение. Профиль распределения стевииола в специфических органах позволяет предсказать его системное воздействие и токсикологические последствия приема стевииозида. Доставку стевииола в такие жизненно важные органы, как мозг и сердце, следует рассматривать как нежелательную, поскольку стевииол или его продукты обмена могут отрицательно влиять на эти органы. Для терапевтических целей было бы предпочтительней преимущественное накопление стевииола в ткани-мишени.

После одноразового перорального введения НЗ-стевииозида (125 мг/кг массы тела) самцам крыс линии Вистар наивысший уровень радиоактивности в крови был выявлен через 8 ч после введения, а период полураспада — 24 ч (Nakayama et al., 1986). Анализ уровней радиоактивности в ключевых органах и тканях показал преимущественное ее накопление в толстом и тонком кишечнике. После внутривенного введения I31-стевииозида самцам крыс линии Вистар метка в сердце, желудке, яичках и мышцах составляла всего 1,8 % введенной дозы в течение 24 ч. Исследования (Cardoso et al., 1996). Однако существенное количество метки найдено в печени, кишечнике и почках. Самое высокое накопление метки в печени наблюдалось через 10 мин после введения. Значительное ее количество обнаруживается через 120 мин в желчи, где накапливается 52 % от введенной дозы. После инъекции стевииозида присутствие метки в тонком и толстом кишечнике достигает максимума через 120 и 240 мин. соответственно. Анализ желчи методом высокоразрешающей жидкостной хроматографии показал, что основным продуктом обмена является стевииол. В то же время анализ мочи обнаруживает присутствие стевииозида как основного компонента при значительно меньшем количестве неизвестного метаболита, найденного также и в желчи. Эти результаты указывают, что у крыс метаболическое превращение стевииозида в стевииол происходит в печени и что существуют два пути выделения стевииозида — через желчь и через мочу. Кроме того, стевииозид может участвовать в кишечно-печеночной циркуляции, когда стевииол выделяется в желчь, а потом оттуда реабсорбируется для циркуляции. Однако не доказано присутствие стевииола в портальной венозной системе.

Метаболизм. В организме крыс стевиозид и ребаудиозид А метаболизируются в стевиол, который выводится из организма (Roberts, Renwick, 2008). В желудочно-кишечном тракте стевиозид гидролизуется бактериями с образованием стевиола и глюкозы (Wingard et al., 1980; Hutaree et al., 1997; Kouyama et al., 2003). По-видимому, стевиол — это основной метаболит стевиозида, который циркулирует в крови после приема стевиозида через рот. Поэтому его обмен в печени исследовался более тщательно, чем другие метаболиты. Установлено, что после инкубации стевиола с микросомами печени крысы и человека образуются окисленные (моногидрокси— и дигидрокси-) метаболиты стевиола (Kouyama et al, 2003). Этот процесс требует участия НАДФН-генерирующей системы, доказывая участие цитохрома P450 в обмене стевиола. Учитывая, что ранние исследования на крысах обнаружили неизвестные конъюгаты стевиола в желчи (Nakayama et al., 1986), можно полагать, что происходит дальнейшая конъюгация продуктов обмена стевиола.

После введения стевиозида в моче человека обнаружили стевиол-глюкуронид (Geuns et al., 2006). При последующем изучении на людях, получавших перорально стевиозид по 750 мг/день в течение трех дней, стевиол-глюкуронид оказался единственным метаболитом, найденным в крови и в моче, тогда как стевиола или стевиозида там не обнаружили (Geuns et al, 2007). При анализе фекалий нашли только свободный стевиол и не обнаружили стевиозида или стевиол-глюкуронида, что доказывает наличие дополнительного пути выделения стевиола.

Проведенные рандомизированные двойные слепые исследования фармакокинетики стевиол-глюкуронида и свободного стевиола у восьми здоровых мужчин, которым однократно через рот ввели ребаудиозид А в дозе 5 мг/кг массы тела или стевиозид — в дозе 4,2 мг/кг массы тела, продемонстрировали, что уровень стевиола в плазме через 6 ч после введения был 121 нг/мл (Wheeler et al., 2008). Стевиол-глюкуронид нашли в плазме всех лиц после приема стевиозида через рот. При этом среднее время достижения максимальной концентрации составило 8 ч, а средняя максимальная концентрация — 1,89 мкг/мл. Основное количество стевиола в моче (62 %) обнаруживалось в форме глюкуронидных конъюгатов, а количество свободного стевиола было значительно меньшим (0,04 % дозы). Таким образом, дополнительно к окислению большая часть стевиола конъюгируется с глюкуроновой кислотой и в таком виде удаляется с мочой. Аналогичный путь обмена был установлен для ребаудиозид А.

Выведение из организма. Исследования путей, по которым стевиозид и продукты его обмена удаляются из организма, крайне важно для изучения токсикологических последствий его потребления. Этот процесс определяет продолжительность циркуляции стевиозида в организме, его количество или количество его метаболитов, образующихся после приема.

Установлено, что основные пути выделения стевиол-глюкуронида осуществляется через желчные и мочевые пути. Однако степень выделения этого метаболита этими пу-

тиями у человека и крыс различны. У крыс основной путь выделения стевิโอзида происходит с фекалиями через желчь (Wingard et al., 1980; Nakayama et al., 1986; Roberts & Renwick, 2008). У человека, по-видимому, основная масса стевииол-глюкуронида выводится с мочой (Cardoso et al., 1996; Geuns et al., 2006, 2007; Wheeler et al., 2008). Исследования на людях показали, что уже через 72 ч после перорального приема стевииозида количество стевииол-глюкуронида, выделенное с мочой, и количество свободного стевииола в фекалиях составили, соответственно, 62 % и 5,2 % (Wheeler et al., 2008). Считают, что это различие между людьми и крысами, касающееся путей выведения стевииол-глюкуронида, объясняется различными пороговыми значениями выведения для органических анионов (например, глюкуронидов), способных экскретироваться с желчью у крыс и человека. Органические анионы с молекулярной массой свыше 600 Да у человека и свыше 325 Да у крыс выводятся с желчью, а не в результате фильтрации через почечные клубочки (Renwick, 2008a). Таким образом, стевииол-глюкуронид с молекулярной массой 512,9 Да выводится у крыс преимущественно через желчные пути.

Совокупность результатов исследований, проведенных на людях, свидетельствует о том, что при употреблении стевииозида основным метаболитом является стевииол-глюкуронид и его выведение осуществляется через мочевые пути. Возможно, процесс выведения вовлекает механизмы переноса органических ионов через почки (Srimaogeng et al., 2005).

IV. Фармакологические эффекты стевии.

1. Противодиабетическое действие.

Гипогликемический эффект. В последние десятилетия наблюдают острый подъем частоты заболеваемости диабетом типа 2 и ожирением как результат, пищевых привычек и снижения физической активности. Эти метаболические синдромы стали существенной проблемой здравоохранения в промышленных и развивающихся странах. Для лечения легких форм диабета часто применяют лекарственные растения и средства нетрадиционной медицины. В Южной Америке с этой целью использовали вытяжку из *S.rebaudiana* (Kingham, Soejarto, 2002). Кроме того, учитывая, что основной компонент экстракта, стевииозид, является сладким, но некалорийным веществом, он становится хорошей заменой сахара для больных диабетом.

Предварительные исследования в Парагвае и Бразилии установили гипогликемическое действие травы стевии. Однако, было показано, что стевия не оказывает сахароснижающего действия у людей, не больных диабетом (Curi R. и соавт., 1986). Это адаптогенное действие обуславливает безопасность применения растения.

При изучении гипогликемизирующего эффекта водного экстракта из листьев стевии (100 г листьев и 1500 мл воды), вводимого *per os* животным с аллоксановым диабетом, был обнаружен дозозависимый эффект. Добавление в рацион крыс, содержащий большое количество углеводов, 0,1 % раствора стевииозида приводило к сни-

жению уровня гликогена в печени, но не оказывало влияния на уровень глюкозы в крови (Oliveira-Filho R. et al., 1986; Akashi H. et al., 1977). Когда экспериментальным животным давали пищу с высоким содержанием жиров с добавлением 0,1 % раствора стевियोзида, у них не выявили изменений тех показателей, которые наблюдались у животных, не получавших стевियोзид. Рацион с высоким содержанием углеводов с добавлением 10% порошка из листьев стевии (что соответствует 0,5% стевियोзида в рационе) вызывало значительное снижение уровня глюкозы в крови и гликогена в печени в течение 4 нед введения (A. Viana, J. Metivier, 1980).

Установлено, что если крысы получают 0,5 % стевियोзида или 10 г/% порошка из листьев стевии в составе диеты с высоким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров, то через четыре недели наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы в крови (Susuki et al., 1977).

После приема вытяжки из листьев стевии (5 г/%) в течение трех дней с интервалом 6 ч. у здоровых людей обнаружили достоверное снижение уровня глюкозы в плазме при проведении теста на толерантность к глюкозе и натошак после сна (Curi et al., 1986). Эти наблюдения подтвердили более ранние сведения о том, что стевियोзид и экстракт стевии могут применяться для лечения больных диабетом.

Следует отметить, что гипогликемическое действие стевии наблюдается не всегда, часто носит кратковременный характер и требует дальнейшего изучения. Однако уже сейчас ясно, что продукт полезен для больных сахарным диабетом. Сохраняя привычные вкусовые свойства пищевого рациона, стевия не приводит к повышению уровня сахара в крови даже в концентрации, в 10-15 раз превышающей ее среднесуточное потребление (Ovide C. et al., 1971; Maier C. et al., 1997; P. Jeppsen P. et al., 2000).

Исследования, проведенные в отделении лечебного и профилактического питания Украинского института гигиены питания (15 больных сахарным диабетом, 21 день), показали, что включение сахарола в диетическое питание положительно влияет на состоянии больного. Но непосредственно сахароснижающий эффект не был зафиксирован. Аналогичные результаты были получены и в Институте эндокринологии и обмена веществ АМН Украины в отделении клинической фармакологии (30 больных, 30 дней). Стевия не проявляла гипогликемического действия непосредственно при сахарном диабете, но оказывала положительное влияние при включении в рацион диетического питания.

Влияние на абсорбцию глюкозы. Установлено, что влияние стевии на показатели углеводного обмена осуществляется разными путями. Воздействие стевियोзида и экстракта стевии на поглощение глюкозы исследовали *in vitro*, используя выделенный тонкий кишечник (Toskulkae et al., 1995a). При этом стевियोзид в высоких дозах (5 мМ) не влиял на абсорбцию глюкозы. Однако, при концентрации 1 мМ стевииол ингибировал поглощение глюкозы примерно на 40 %. Он также снижал накопление глюкозы в ткани кишечника, возможно, путем воздействия на мембраны ворсинок. Кроме того,

стевиол изменял морфологию абсорбирующих клеток кишечника. Эти результаты подтверждают, что возможным местом блокады действия стевиола может быть слизистая и/или внутриклеточные органеллы абсорбирующих клеток кишечника (Toskulkao et al., 1995a). Показано, что в дозах 5 мМ и 1 мМ стевиозид не препятствует поглощению глюкозы в тощей кишке хомяка, тогда как 1 мМ стевиол на 30 % тормозит поглощение глюкозы, но не влияет на активность $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы в кишечнике (Toskulkao et al., 1995b). При этом наблюдалось снижение содержания АТФ в слизистой кишечника и уменьшение площади поглощающей поверхности. Исследователи предполагают, что задержка поглощения глюкозы под действием стевиола обусловлена снижением уровня АТФ в слизистой кишечника в результате снижения активности фермента в митохондриях на уровне фосфорилирования, а также вследствие морфологических изменений в клетках кишечника.

Доказано, торможение стевиолом поглощения глюкозы клетками кишечника может приводить к снижению ее концентрации в плазме, что может быть нежелательно для здоровых людей. Однако, утвержденная дневная доза стевиозида (ADI) 5 мг/кг массы тела в день создает концентрацию стевиола в плазме крови, равную примерно 20 мкМ, (если весь стевиозид превратится в стевиол) (JECFA, 2006). Такая концентрация стевиола значительно ниже тех уровней, которые, как установлено, тормозит поглощение глюкозы в кишечнике. Необходимо подчеркнуть, что стевиозид не интерферирует с поглощением глюкозы.

Воздействие стевиозида на синтез глюкозы изучали на крысах с экспериментальным диабетом типа 1 и типа 2 (Chen et al., 2005). Диабет типа 1 у крыс вызывали стрептозотоцином (streptozotocin, STZ), а диабет типа 2 — путем кормления крыс в течение двух недель пищей с высоким содержанием фруктозы (60%). Развитие заболевания подтверждали измерением уровня тощачковой глюкозы, а при диабете типа 2 — пробой с введением толбутамида (10 мг/кг массы тела в брюшную полость) (Shennap et al., 1987). При этом было установлено, что стевиозид снижал высокие уровни глюкозы у крыс и при диабете типа 1, и при диабете типа 2. Гипогликемический эффект стевиозида у крыс со стрептозотоциновым диабетом наблюдался после перорального введения стевиозида в дозах 1, 2 или 10 мг/кг массы тела в день в течение 15 дней. По мнению авторов исследования наблюдаемый может быть опосредован воздействием стевиозида на скорость глюконеогенеза, контролируя образование глюкозы в печени (Chen et al., 2005). Так, у крыс со стрептозотоциновым диабетом наблюдалась суперэкспрессию фосфоэнол-пируваткиназы (Giffin et al., 1993; Chan et al., 2003), а назначение стевиозида дозозависимо снижало концентрацию мРНК, кодирующую этот фермент (Chen et al., 2005). Поэтому представляется вероятным, что стевиозид замедляет глюконеогенез в печени путем угнетения экспрессии гена фосфоэнолпируваткиназы и тем самым приводит к снижению уровня глюкозы в плазме крыс с экспериментальным диабетом.

Интересные данные получены в исследовании, где сравнивали воздействие экстракта листьев стевии и стевियोзида на уровень глюкозы и глюконеогенез у нормальных крыс (Ferreira et al., 2006). Скармливание натошак самцам крыс линии Вистар смеси стевियोзида/стевии в дозе 5,5 мг/кг массы тела в день в течение 15 дней не оказывало влияния, тогда как прием порошка листьев стевии в дозе 20 мг/кг массы тела в день снижало концентрацию глюкозы в плазме крови, ингибируя активность пируваткарбоксилазы и фосфоэнолпируваткиназы. Так как листья стевии содержат множество различных стевиольных гликозидов, то остается идентифицировать активный компонент или активные компоненты, ответственные за этот эффект.

Влияние на секрецию и чувствительность к инсулину. При изучении влияния стевियोзида и стевиола на выделение инсулина изолированными клетками островков поджелудочной железы мышей установлено, что оба соединения стимулируют секрецию гормона (Jeppersen P. et al., 1996). Внутривенное введение стевियोзида (2 г на 1 кг массы животного) крысам с инсулинезависимым диабетом приводило к повышению секреции инсулина (но не глюкозы) в крови (Jeppersen P. et al. 1997).

Прямые влияния стевियोзида и стевиола на высвобождение инсулина исследовали на островках Лангерганса мышей и линии панкреатических β -клеток INS-1 (Jeppersen P. et al., 2000). В присутствии 16,7 мМ глюкозы как стевियोзид, так и стевиол дозозависимо (от 1 нМ до 1 мМ) усиливали секрецию инсулина островками Лангерганса.

Установлено, что инсулинотропное/антигипергликемическое действие присуще стевियोзиду, и стевиолу, однако стевиол действует сильнее, чем стевियोзид. Чтобы определить, наблюдался обнаруженный эффект на уровне целого организма, был проведен тест на толерантность к глюкозе у крыс линии Гото-Какизаки (Goto-Kakizaki, GK) (крысы без ожирения с диабетом типа 2) и у нормальных крысах в присутствии или при отсутствии стевियोзида (Jeppersen et al., 2002). Установлено, что болюсное введение стевियोзида (0,2 г/кг массы тела) параллельно с глюкозой (2,0 г/кг массы тела) стимулирует секрецию инсулина, снижает уровень глюкогена в плазме и уменьшает концентрацию глюкозы в крови во время проведения теста на толерантность к глюкозе. Эти результаты подтверждают мнение авторов о том, что стевियोзиду присущи антигипергликемические, инсулинотропные и глюкагоностатические свойства (Jeppersen et al., 2002).

После многократного введения стевियोзида крысам GK с диабетом типа 2 в течение шести недель в дозе 25 мг/кг массы тела в день происходило уменьшение уровня инсулина и глюкагона в плазме, при повышении секреции инсулина (Jeppersen et al., 2003).

Длительное назначение соевого белка лицам с диабетом типа 2 и мышам линии Цукер с метаболическим синдромом приводило к снижению общего сывороточного холестерина на 19 %, свободных жирных кислот — на 15 % и триглицеридов — на 47 % (Jeppersen et al., 2006). При добавлении стевियोзида наблюдали синергизм в

действии на эти показатели. Кроме того, их комбинированное применение улучшало также первую фазу ответа на инсулин, снижало уровень глюкагона и проявляло антигипергликемическое действие у крыс СК и больных диабетом.

Известно, что большинство случаев диабета в мире приходится на диабет типа 2 (Kolterman et al., 1980), которое сопровождается снижением чувствительности к инсулину в периферических тканях, нарушенной эффективности использования глюкозы, что приводит к возникновению гипергликемии. Поэтому были проведены исследования по изучению влияния стевियोзида на чувствительность к инсулину у крыс с инсулинорезистентностью, которую вызывали путем содержания животных на пищевом рационе с содержанием 60% фруктозы. У таких животных нарушалась способность инсулина стимулировать усвоение глюкозы, указывая, что имеется снижение чувствительности к инсулину в периферических тканях (Elliott et al., 2002). При добавлении стевियोзида в дозе 5,0 мг/кг массы тела к обогащенной фруктозой пищевой смеси наблюдалось заметное улучшение чувствительности к инсулину (исследовали отношение инсулин/глюкоза). Как показала проба с толбутамидом, постоянное назначение стевियोзида трижды в сутки отдаляло время возникновения резистентности к инсулину (Chang et al., 2005).

Влияние стевियोзида на чувствительность к инсулину изучали также на инсулинчувствительных (худых) и инсулинрезистентных (с ожирением) крысах линии Цукер (Zucker rats) (Lailerd et al., 2004). Пероральный прием большой дозы стевियोзида (500 мг/кг ВТ) повышал у диабетических крыс чувствительность к инсулину во всех тканях тела. Установлено это было путем определения отношения инсулин/глюкоза, после нагрузки глюкозой. Кроме того, в опытах *in vitro* изучали прямое влияние стевियोзида на усвоение глюкозы в скелетных мышцах — основном месте накопления глюкозы. Обнаружено, что стевियोзид в низких концентрациях (0,01-0,1 мМ) может улучшать транспорт глюкозы в скелетных мышцах как у худых крыс, так и у крыс с ожирением линии Цукер, подтверждая, что действие стевियोзида направлено, видимо, на систему транспорта глюкозы в скелетной мускулатуре.

Таким образом, воздействие стевियोзида на стимуляцию секреции инсулина (Jeppersen et al., 2000), а также на повышение чувствительности к инсулину (Lailerd et al., 2004) подтверждает его благотворное влияние на обмен глюкозы. Однако, эти результаты поднимают вопрос о том, не может ли потребление стевियोзида натощак привести к гипогликемии, как в случае с сульфонилмочевинной, которая стимулирует высвобождение инсулина. Чтобы ответить на этот вопрос, стевियोзид назначали натощак крысам СК и Вистар с нормальным или низким содержанием глюкозы в плазме (3,3 мМ или ниже), и при этом инсулинотропного воздействия стевियोзида не обнаружили (Jeppersen et al., 2002).

В изолированных клетках островковой ткани стевियोзид стимулировал высвобождение инсулина только при высокой концентрации глюкозы (свыше 8,3 мМ) (Jeppersen

et al., 2000). Таким образом, стевиозид, по-видимому, проявляет свое благотворное влияние, стимулируя высвобождение инсулина только при диабетическом состоянии.

Для оценки влияния экстракта стевии и стевиозида на уровень глюкозы в крови людей проведено ограниченное число экспериментальных исследований. Так, при добавлении 1 г стевиозида к стандартному питанию (а в контроле — 1 г крахмала) лицам с диабетом типа 2 наблюдалось снижение уровня глюкозы после приема пищи на 18 % (Gregersen et al., 2004). Также наблюдалось незначительное повышение инсулина в кровотоке и снижение уровня глюкагона. Глюкозоинсулиногенный индекс, характеризующий секрецию инсулина, после назначения стевиозида повышался на 40 %. Сделан вывод, что стевиозид действует непосредственно на периферическое усвоение глюкозы под влиянием инсулина, что и обуславливает снижение уровня глюкозы после приема пищи.

Этот эффект может быть ответственным за повышение накопления гликогена в печени (Hubler et al., 1994), так как было доказано, что назначение 2 мМ стевиозида с питьевой водой выражено повышало синтез гликогена в печени через 24 ч., а также через 48 ч — если давали 1 мМ. При этом стевиол такого влияния не оказывал (Hubler et al., 1994).

Показано, что стевиозид непосредственно воздействует также на секрецию глюкагона (Hong et al., 2006). Добавление жирных кислот к культивируемым клеткам аденомы поджелудочной железы трансгенных мышей, приводило к повышенной секреции глюкагона и накоплению триглицеридов. При этом стевиозид (от 10 нг до 1 мкМ) снижал высвобождение глюкагона. Высказано предположение, что обнаруженный эффект обусловлен повышением экспрессии мРНК карнитин-пальмитоилтрансферазы, активированной пролифератором γ -рецептора (PPAR γ).

Доказано, что второй по содержанию основной компонент листьев стевии — ребодиозид А, отличающийся от стевиозида наличием одного дополнительного остатка глюкозы, обладает гипогликемическим эффектом, сходным с стевиозидом и экстрактом стевии. Продемонстрировано, что он дозозависимо усиливает высвобождение инсулина из островковой ткани при наличии глюкозы в высоких концентрациях (> 6,6) (Abudula et al., 2004). Эта реакция требует участия внеклеточного кальция. Однако при исследовании *in vivo* оказалось, что при длительном введении крысам ребодиозида А секреция инсулина не повышалась (Dytskog et al., 2005).

В последующих исследованиях было показано, что ребодиозид А стимулирует секрецию инсулина из панкреатических β -клеток путем блокады АТР-зависимых калиевых каналов, вызывая таким образом деполяризацию β -клеток и активацию кальциевых каналов. Это торможение калиевых каналов требует присутствия глюкозы в высокой концентрации, что подчеркивает зависимость действия ребодиозида А от глюкозы (Abudula et al., 2008). Однако не установлены сигнальные пути, по которым происходит влияние высокой концентрации глюкозы в плазме на действие ребодиозида А.

Сходные результаты получены при длительном (в течение 16 недель) назначении ребодиозида А больными диабетом типа 2, у которых не наблюдалось его влияния на гомеостаз глюкозы, липидный профиль и кровяное давление (Maki et al., 2008). В этом исследовании использовали ребодиозида А в дозе 1000 мг/день, которая в семь раз превышала дневную норму его потребления как подсластителя для взрослых диабетиков. Исследователи пришли к выводу, что ребодиозид А хорошо переносится больными и не оказывает фармакологического воздействия *in vivo* на гомеостаз глюкозы.

Показано, что метаболит стевииозида, изостевииол, также улучшал липидный профиль и повышал экспрессию ключевых генов β -клеток. Его действие обусловлено влиянием на факторы регуляции транскрипции инсулина, что улучшает гомеостаз глюкозы. Он повышал также чувствительность к инсулину, уменьшая уровень триглицеридов плазмы крови и снижая вес у мышей с экспериментальным диабетом (Nordentoft et al., 2008).

Результаты, полученные в экспериментальных условиях на животных, послужили основанием проведения исследований на людях. Было проведено случайное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, долговременное исследование трех групп больных (76 человек). (Barriocanal L.A., 2008).

После общего обследования, в исследование были включены добровольцы согласно следующим критериям. В группу 1: 16 больных сахарным диабетом типа 1, мужчины и женщины, возраст 20-60 лет, длительностью заболевания диабета свыше 5 лет, с нормальным или повышенным артериальным давлением с гликозилированным гемоглобином менее 10%; индексом массы тела — от 20 до 35 кг/м², без установленного заболевания почек. В группу 2: 30 больных сахарным диабетом типа 2, мужчины и женщины, возраст 40-70 лет, начало диабета в возрасте старше 30 лет, продолжительность диабета свыше 1 года и менее 10 лет, которые лечились с помощью диеты и/или пероральных противодиабетических средств, с нормальным или повышенным артериальным давлением, с НbA_{1с} менее 10% и ИМТ от 25 до 35 кг/м², без установленного заболевания почек. В группу 3: 30 здоровых людей, мужчины и женщины, возраст 20-60 лет с нормальным или низко-нормальным артериальным давлением ($\leq 120/80$ мм рт. ст., два измерения в разные дни) и ИМТ от 20 до 35 кг/м². Критериями исключения были: запись в клинические испытания лекарств в течение последних трех месяцев; сердечно-сосудистые, психические, неврологические, почечные или эндокринные заболевания (не считая диабета); злоупотребление алкоголем или наркотиками, острые заболевания; уровни глюкозы натощак менее 70 мг/дл или более 200 мг/дл, артериальное давление $\geq 170/110$ мм рт. ст. в день эксперимента; НbA_{1с} $\geq 10\%$; беременность; лечение глюкокортикоидными гормонами и лечение инсулином (кроме Группы 1).

В процессе исследования лечение инсулином (больные диабетом типа 1) и пероральными гипогликемийными лекарствами продолжалось без изменений. Те пациенты

(Группы 1 и 2), которые лечились антигипертензивными лекарствами, также продолжали назначенное лечение.

Артериальное давление измерялось в течение 24 часов с применением монитора непрерывного измерения. Кровь собиралась в начале и конце периода исследования для определения глюкозы; инсулина (для групп 2 и 3) и липидного спектра крови. Антропометрические величины, измеренные в начале и в конце периода исследования, включали: вес, рост, ИМТ, окружность талии. В каждой группе назначался стевиозид в дозе 250 мг три раза в день или плацебо и последующее в течение 3 месяцев Добровольцы каждые 2 недели в течение 3-месячного исследовательского периода посещали исследовательский центр для определения глюкозы капиллярной крови (Bartisano L.A., 2008).

Базисные клинические и биохимические характеристики добровольцев были схожи при рандомизации, кроме группы больных диабетом типа 1, где наблюдалась значительная разница между группами плацебо и стевиолового гликозида для систолического артериального давления и триглицеридов. Не были выявлены значительные изменения от исходного в пределах лечебной группы стевиозида для артериального давления (систолического и диастолического), глюкозы и HbA1c.

В результате проведенного исследования были установлено, что показатели глюкозы и гликозилированного гемоглобина, систолического и диастолического артериального давления после назначения стевиозида незначительно отличались от базисных измерений, за исключением плацебо-группы больных диабетом типа 1, где наблюдалось значительное отличие в систолическом артериальном давлении и показателях глюкозы. Во всех группах побочные эффекты не наблюдались. Данное исследование демонстрирует, что пероральные стевиоловые гликозиды, которые применяются как заменитель сахара, хорошо переносятся и не имеют фармакологического эффекта.

Таким образом в исследованиях на клеточных культурах, на животных и человеке, установлено, что стевиозид и близкие к нему соединения (стевиол и ребадиозид А) воздействуют на уровень глюкозы в плазме, модулируя секрецию инсулина и чувствительность к нему. Эти соединения ускоряют усвоению глюкозы, а также ингибируют ее всасывание в кишечнике и образование в печени. Следует отметить, что действие стевиозида в значительной степени зависит от уровня глюкозы в плазме и наблюдается только при повышенном его уровне, то есть действует как адаптоген. Следовательно он безопасен для здоровых людей.

Обладая комплексом биологически активных безкалорийных веществ, нормализующих углеводный обмен в организме, стевия является незаменимым пищевой продукт для людей с избыточной массой тела. Некоторые пациенты отмечали снижение желая употреблять сладости и жирную пищу. Продукты со стевией входят в рацион многих диет для похудения. Не изменяя привычного образа жизни, получая наслаждение от приема пищи, содержащей стевию, люди с избыточной массой тела постепенно и безопасно худеют.

2. Антигипертензивное действие.

Способность стевииозидов понижать системное артериальное давление была обнаружена в ряде экспериментальных исследований (Е. Voeck, 1978, 1986; С. Humboldt, и соавт. 1978; F. Machado и соавт., 1986).

Исследования на животных и человеке показали, что стевииозид и экстракт стевии понижают средние показатели кровяного давления, вызывая расширение сосудов, снижая общую периферическую резистентность и повышая диурез, в частности, выделение натрия с мочой, что приводит к уменьшению объема плазмы (Melis, 1996; Melis, Sainati, 1991, 1991). Длительное использование стевииозидов вызывает кардиотонический эффект, оказывая положительное влияние на функцию сердечно-сосудистой системы. Антигипертензивное воздействие неочищенного экстракта стевии (2,67 г сухого листа/день) при приеме через рот зависит от времени и требует длительного приема.

Проведенные исследования показали, что после перорального введения экстракта стевии нормальными крысами и крысами с повышенным давлением в течение первых 20 дней не наблюдалось существенного влияния на кровяное давление. Гипотензивный эффект наблюдался только через 40 и 60 дней после начала приема (Melis, 1996). Подобным же образом кровяное давление у крыс снижалась после перорального приема стевииозида в дозе 25 мг/кг массы тела в день в течение шести недель (Jeppesen et al., 2003). В тоже время внутривенное введение стевииозида приводило к снижению кровяного давления и у нормальных крыс, и у крыс с повышенным давлением непосредственно после инъекции (Melis, 1992c). При этом, наблюдалось дозозависимое снижение как систолического, так и диастолического кровяного давления (Chan et al., 1998). Таким образом, острое системное воздействие стевииозида наблюдалось только при прямом его введении в кровоток.

В исследованиях на людях стевииозид вызывал брадикардию и снижал давление (Humboldt, Voech, 1977). Незначительное снижение давления наблюдали и у людей, которые получали чай, приготовленный из листьев стевии ежедневно в течение 30 дней (Voekch & Humboldt, 1981). Эти исследования продемонстрировали также способность стевииозида влиять на силу мышечного сокращения путем уменьшения длительности систолы.

Результаты длительных клинических исследований на людях с незначительной и средней гипертензией показали, что длительное потребление стевииозида (750 мг/день) в течение года снижает как диастолическое, так и систолическое кровяное давление, не вызывая существенного побочного воздействия или изменений уровня липидов или тощачковой глюкозы (Chan et al., 2000). Было проведено многооперационное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролирующее исследование (Chan P. et al., 2000), в котором участвовало 106 случайно выбранных китайских пациентов (53 женщины, 53 мужчины). Средние показатели обследуемых составляли: возраст 54 года, индекс массы тела 23.4 кг/м², систолическое кровяное давление 160 мм рт.ст.,

диастолическое кровяное давление — 102 мм рт.ст. В начале случайного отбора группа плацебо и группа активного лечения не различались по демографическим, клиническим и биохимическим характеристикам.

После получения согласия на основе предоставленной полной информации, а также отмены любых предшествующих антигипертензивных средств, отобранные пациенты прошли 4-недельную одностороннюю слепую фазу выявления плацебо-чувствительных. Те пациенты, чье диастолическое кровяное давление находилось между 95 и 115 мм рт.ст. (среднее трех измерений) во время двух последних визитов в этот период, были рандомизированы для дальнейших исследований. От пациентов требовалось проходить обследования на протяжении каждых 2 недель во время выявления плацебо-чувствительных и во время активных фаз лечения, чтобы оценить уровень кровяного давления и побочные эффекты. Проводилось полное физическое обследование, а также флюорография, электрокардиограмма с 12 ответвлениями и лабораторные анализы (биохимические, анализ крови и мочи).

Кровяное давление измерялось подготовленным персоналом, имеющим опыт осуществления измерений кровяного давления при эпидемиологических обследованиях. Кровяное давление измерялось с погрешностью 2 мм рт.ст. с использованием стандартного ртутного сфигмоманометра, после того, как пациент сидя отдыхал на протяжении 10 минут. Кровяное давление было измерено непрерывно три раза с 5-минутными интервалами, с измерением пульса в течение 30 сек. при каждом измерении давления. Самое низкое из этих трех измерений использовалось для анализа.

Использовался также модифицированный анкетный опрос оценки воздействия лечения на качество жизни. Опрос проводился до начала двойного слепого лечения и при каждом последующем посещении. Этот анкетный опрос содержал 25 вопросов, с помощью которых оценивалось удовлетворение от лечения исследуемым препаратом, а также частота и интенсивность проблем, связанных с общим состоянием здоровья (умственным функционированием, и эмоциональным состоянием).

Пациенты группы лечения получали Стевиозид (Nan Kai Chemical Factory, Тиен Джинг, Китай) в капсулах по 250 мг три раза в день, ежедневно, с интервалом в 1 месяц в течение 1 года, а группа контроля получала плацебо. Все пациенты следовали предписанному графику лечения во время всего 12-месячного периода лечения. Соблюдение пациентами графика было оценено путем подсчета таблеток, который продемонстрировал одинаковую степень соблюдения в обеих группах на протяжении всего курса лечения.

Оценка эффективности стевиозида основывалась на изменении исходных значений систолического и диастолического кровяного давления в сидячем положении в конце 1 года двойного слепого лечения.

В результате проведенного исследования было установлено, что спустя 3 месяца в группе с использованием стевиозида систолическое и диастолическое кровяное давление существенно снизилось и эффект сохранялся в течение целого года. Параметры

биохимических показателей крови (липиды и глюкоза) не обнаружили существенных изменений. Не наблюдалось также существенного отрицательного воздействия на качество жизненных показателей.

Таким образом, проведенное исследование показало, что пероральный прием стевियोзида является доступным и эффективным способом лечения, который можно рассматривать как альтернативную или дополнительную терапию для пациентов, страдающих гипертонией легкой степени.

Другое рандомизированное двойное слепое, плацебо контролируемое исследование было проведено в нескольких центрах Китая (Hsieh M.H., 2003). В нем участвовало 174 пациента (87 женщин, 87 мужчин) и 162 завершили его (42 мужчины, 40 женщин). Средний возраст обследуемых составлял 52 ± 7 лет. У всех больных была слабовыраженная гипертензия (систолическое кровяное давление 140-159 мм рт.ст. и диастолическое кровяное давление 90-99 мм рт.ст.). Пациентам назначали капсулы, содержащие 500 мг. порошка стевियोзида или плацебо 3 раза в день в течение 2 лет. Кровяное давление измеряли ежемесячно во время клинических визитов, а также дома при помощи автоматизированных приборов. Качество жизни оценивали на основании 36 пунктов краткой анкеты. Электрокардиографические, лабораторные и параметры качества жизни определялись в начале лечения, через 6 месяцев, 1 год и 2 года.

При этом было установлено, что по истечении двух лет значения систолического и диастолического давления значительно уменьшились по сравнению с исходными данными в группе стевियोзида (от 10 до 5 мм. Hg). На основании анализа записей по самоконтролю кровяного давления обнаружено, что снижение наблюдалось приблизительно через 1 неделю после начала лечения, и продолжались на протяжении всего периода лечения. При этом не наблюдалось значительных изменений индекса массы тела и биохимических показателей крови. Результаты лабораторных исследований были одинаковы у двух групп на протяжении всего исследования. Показатели качества жизни значительно улучшались в группе стевियोзида по сравнению с группой плацебо. Самое выраженное улучшение по сравнению с первичными данными было отмечено при оценке физической боли и общего состояния здоровья.

Таким образом, прием стевियोзида в течение двух лет существенно снижал систолическое и диастолическое давление у пациентов со слабовыраженной гипертонией по сравнению с плацебо. Типы и случаи негативного влияния были аналогичными в группе активного лечения и в группе плацебо.

Одним из побочных эффектов, к которому иногда приводит антигипертензивная терапия является сексуальная дисфункция. В данном исследовании при назначении стевियोзида жалобы по поводу снижения сексуальной функции не отмечались. Наблюдалось положительное влияние на качество жизни.

Таким образом, применением повышенной дозы стевियोзида (1500 мг/день) на протяжении двух лет продемонстрировало, что он достоверно снижает как диастолическое, так и систолическое кровяное давление, достоверно не влияя на индекс массы

тела, биохимические показатели крови и индекс массы левого желудочка (Hsieh et al., 2003). Кроме того, отмечено, что при лечении стевиозидом достоверно улучшается общее качество жизни по сравнению с плацебо. Эти результаты еще раз подтверждали гипотензивный эффект стевиозида у человека. Исследователи пришли к заключению, что длительный пероральный прием стевиозида хорошо переносится и его можно применять для альтернативного или дополнительного лечения гипертоников.

Однако, опубликованы также данные об отсутствии влияния стевиозида на артериальное давление (Ferri et al., 2006). Так, шестинедельный прием смеси стевиозида и ребодиозида А в дозе 15 мг/кг массы тела в день не вызывал изменения кровяного давления у больных с мягкой эссенциальной гипертензией. Существенных клинических неблагоприятных воздействий при этом не наблюдали. Было также показано, что прием стевиозида в течение трех дней (750 мг/день) не вызвал существенных изменений артериального давления у девяти лиц с нормальным кровяным давлением (Geuns et al., 2007). Следовательно, у людей с нормальным артериальным давлением продукты стевии не оказывают гипотензивного действия.

Изложенные результаты проведенных исследований показывают, что прием неочищенного стевиозида безопасен, и подтверждают мнение о хорошей его переносимости как подсластителя. Подобным же образом ежедневный прием 1000 мг ребодиозида А на протяжении четырех недель существенно не изменил артериального давления и частоты сердечных сокращений у здоровых людей с нормальным и чуть пониженным давлением крови (Maki et al., 2008). При этом количество ребодиозида А, принимаемое в данном исследовании, в 10 раз превышало обычное его потребление как подсластителя (Renwick, 2008).

С целью выяснить возможные механизмы влияния препаратов стевии на сердечно-сосудистую систему было проведено ряд экспериментальных исследований. Известно, что внутриклеточные ионы Ca^{2+} важны для сокращений миокарда и сужения сосудов, что определяет устойчивость периферических сосудов (Melis, Sainati, 1991). Было показано, что внутривенное введение стевиозида дозозависимо снижает давление, по-видимому, благодаря влиянию на кальциевые каналы подобно верапамилу, который усиливал системное действие стевиозида, тогда как инъекции хлористого кальция снижали его сосудорасширяющий эффект ((Melis, 1992; Melis, Sainati, 1991). Результаты опытов с изолированными фрагментами аорты подтвердили мнение о том, что стевиозид вызывает расслабление сосудов, блокируя приток ионов кальция в гладких мышцах сосудов, и не влияет на высвобождения внутриклеточных ионов кальция (Lee et al., 2001). Было доказано, что расслабление сосудов под действием стевиозида не связано с оксидом азота.

Однако точный механизм антигипертензивного действия стевиозида окончательно еще не установлен. Установлено, что индометацин, являясь мощным ингибитором действия простагландинов, способен нивелировать действие стевиозида на давление крови (Melis & Sainati, 1991b), что может указывать на их участие в механизме анти-

гипертензивного действия гликозидов стевии. Кроме того, установлено, что снижение артериального давления при действии стевииозида происходит без изменения уровня допамина, норэпинефрина и эпинефрина в сыворотке крови, исключая его влияние на симпатический тонус (Chan et al., 1998).

Частично антигипертензивное влияние стевииозида и экстракта стевии может объясняться их воздействием на объем плазмы. Внутривенное введение стевииозида крысам вызывало повышение выделения натрия с мочой, повышение диуреза и усиление тока плазмы через почки, но не влияло на скорость фильтрации через клубочки (Melis et al., 1986). Так как эти процессы нивелируются индаметацином, можно полагать, что стевииозид способен вызывать расширение аферентных и эфферентных артериол. (Melis & Sainati, 1991b). Повышение диуреза подтверждается увеличением клиренса глюкозы после введения крысам стевииозида, что указывает на снижение ее реабсорбции клетками проксимальных почечных канальцев (Melis, 1992b). Влияние экстракта стевии на диурез наблюдали также после перорального его введения крысам (Melis, 1995, 1996). Кроме того, после внутривенного введения крысам стевииол повышал диурез и выведение натрия с мочой без существенных изменений кровотока в почках (Melis, 1997). Несмотря на то, что пероральный прием стевииозида и стевииола, а также их внутривенное введение крысам повышает диурез и выделение натрия с мочой, приводя к снижению объема плазмы, эти исследования не дают возможности дифференцировать системное воздействие от прямого влияния на функцию почек (Chatsudthipong & Thongouprakarn, 1995). При введении стевииозида непосредственно в почечную артерию крыс он действует на проксимальные почечные канальцы.

Совокупность приведенных данных дает основание полагать, что стевииозид снижает артериальное давление, воздействуя как на объем плазмы, так и непосредственно на сосуды. Он, вероятно, не оказывает влияние на давление крови у людей с нормальным и чуть пониженным давлением, что говорит о его адаптогенных свойствах. Понижение давления крови под действием стевииозида наблюдали только у лиц с повышенным давлением. Поэтому, риск снижения давления у людей с нормальными показателями при использовании принятых в диете количеств стевииозида относительно низок.

3. Противовоспалительный и противоопухолевый эффекты.

Получены доказательства, что стевииозид обладает противовоспалительным действием как *in vivo*, так и *in vitro*. Было показано, что развитие местного воспаления кожи, тормозится гликозидами стевии, включая стевииозид (Yasukawa et al., 2002).

Стевиозид и стевииол проявляли противовоспалительное действие на эпителиальных клетках толстого кишечника. При физиологических условиях регуляции колонности функционируют, не только образуя барьер, через который происходит перенос жидкости и электролитов, но и как естественная иммунная преграда для микробов-возбудителей (Sartor, 2008). Роль колонцитов при воспалительных реакциях основана, главным образом, на специфическом взаимодействии их рецепторов с антигенами

микроорганизмов-возбудителей. Такое взаимодействие ведет к последующей индукции синтеза провоспалительных цитокинов.

При оценке влияния стевиозида и стевиола на высвобождение IL-8 из перевиваемой культуры клеток толстого кишечника человека было установлено, что нетоксичные дозы стевиозида (< 2 мМ) и стевиола ($< 0,2$ мМ) не влияют на индуцированное TNF- α высвобождение IL-8, однако оно угнетается стевиолом (Boonkaewwan et al., 2008).

Было обнаружено, что стевиозид в дозе 1мМ умеренно усиливает высвобождение провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-1 β) и окиси азота из моноцитов человека (Boonkaewwan et al., 2006).

Доказаны иммуномодулирующие свойства стевиозида in vivo (Sehar et al., 2008). При его скармливании мышам в дозе 6,25, 12,5 и 25 мг/кг массы тела наблюдалось повышение фагоцитарного индекса и стимуляция гуморального иммунного ответа, что подтверждалось повышением титра антител против испытуемого антигена. Опыты in vitro также подтвердили способность стевиозида повышать фагоцитарную активность и усиливать пролиферацию В и Т клеток под влиянием конкавалина А.

Кроме того, у мышей стевиозид задерживал рост раковых опухолей кожи (Nakamura et al., 1995). Показано, что изостевиол ингибирует ДНК-полимеразы и ДНК-топоизомеразу II человека — клеточные мишени при фармакотерапии рака и воспалительных заболеваний (Mizushina et al., 2005). Более того: изостевиол замедляет рост трех различных типов раковых клеток человека.

4. Бактерицидное действие.

Было доказана бактерицидное действие экстракта стевии на широкий спектр патогенных бактерий, передающихся с загрязненными пищевыми продуктами, включая энтерогеморрагическую *Escherichia coli*, способную, как известно, вызывать геморрагическую/экссудативную диарею (Tomita et al., 1997). Экстракт стевии ингибировал также размножение ротавируса, вызывающего гастроэнтериты у детей, блокируя присоединение вируса к клеточной стенке (Takahashi et al., 2001). Из растения был выделен полисахарид с молекулярной массой 9.800 Да, который обладает за противовирусное действие. Доказано, что подобным противоротавирусным воздействием обладают и другие фракции экстракта стевии.

Результаты целого ряда исследований подтвердили, что питательная среда с содержанием стевии замедляет рост *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* и др. (V. Yodyingyuan и соавт., 1977), а витамины и минералы, входящие в состав листьев стевии, необходимы для нормального функционирования иммунной системы. Поэтому, для профилактики простудных заболеваний и гриппа рекомендуют употреблять чай из листьев стевии.

Бактерицидные свойства стевии проявляются также при заживлении ран. Если неглубокую рану помазать концентратом стевии, она заживает без рубцов.

Установлена способность стевииоловых гликозидов угнетать рост бактерий (*Streptococcus sorbinus*) в полости рта, благодаря чему стевииозиды можно использовать в качестве добавок к зубным пастам при лечении кариеса. Установлено, что при употреблении продуктов, в которых сахара заменены стевииозидом, уменьшается поражаемость зубов кариесом (Aguilar и соавт., 1987).

5. Антидиарейное действие.

Возможность применения стевииозидов для лечения диареи основывалась на бактерицидных и противовирусных свойствах экстракта стевии. Кроме того, было установлено, что стевииозид тормозит сокращение гладкой мускулатуры кишечника, стимуляция которой приводит к диарее, связанной с перистальтикой (Shiozaki et al., 2006). В концентрации 1 мМ он на 40 % ингибировал сокращение изолированной подвздошной кишки при воздействии хлористого кальция. Предполагается, что механизм этого явления связан с его ингибирующим воздействием на приток ионов кальция в мышечные клетки. Таким образом, стевииозид может быть полезен при лечении диареи, вызванной повышенной перистальтикой кишечника, например, при синдроме раздраженного кишечника. Однако, требуются дальнейшие исследования, чтобы доказать *in vivo* наличие противодиарейного действия экстракта стевии при геморрагической диарее, а также при диарее, связанной с гиперперистальтикой.

Продемонстрированы терапевтические возможности стевииола и его аналогов (дигидроистевииола) при лечении секреторной диареи, первоначально возникающей из-за избыточного выделения кишечного секрета (Pariwat et al., 2008). Известно, что секреция жидкости в кишечник вызывается силой осмоса, возникающей из-за активной секреции анионов, особенно хлоридов, в полость кишечника. Бактериальный энтеротоксин может стимулировать активную секрецию хлоридов, а затем парацеллюлярный транспорт натрия и воды. Такая гиперсекреция при секреторной диарее, опосредованная энтеротоксином, ведет к значительной потере воды кишечником и к обезвоживанию (Field, 2003). Доказано, что в линии кишечных клеток человека стевииол, но не стевииозид ингибирует активированную цАМФ секрецию хлоридов (Pariwat et al., 2008).

Синтез аналогов стевииола позволил создать ряд более активных соединений, из которых дигидроистевииол наиболее выраженно обратимо ингибировал цАМФ-активированную секрецию хлоридов в клетках кишечника (Pariwat et al., 2008). Электрофизиологический и ферментный анализы показали, что это соединение нетоксично и специфично влияет на секрецию хлоридов, стимулируемую цАМФ, но не кальцием. При введении дигидроистевииола мышам, зараженных холерой, секреция жидкости в кишечнике значительно уменьшалась. На этой модели также показано, что введение стевииола в брюшную полость также эффективно снижало секрецию жидкости в кишечнике. Эти результаты согласуются с фармакокинетическими исследованиями, которые свидетельствуют об энтерогепатической циркуляции стевииола (Nakayama et al.,

1986; Cardoso et al., 1996). Соединения, родственные стевииолу, сравнимы с другими противодиарейными препаратами (Muanprasat et al., 2007; Sonawane et al., 2008).

6. Влияние на органы пищеварения.

Установлено положительное влияние стевии на органы пищеварительной системы, в частности, на функцию поджелудочной железы и печени (Kinghorn F., Soejarto D., 1991). В народной медицине Бразилии применяют чай из листьев стевии при изжоге и усиленном газообразовании в кишечнике.

7. Влияние на кожу.

Водный настой стевии является прекрасным косметическим средством для ухода за кожей, угнетает рост бактерий, вызывающих воспаление сальных желез и образование угрей. Маски из водного настоя стевии делают кожу мягкой, упругой, устраняют раздражение, препятствуют появлению морщин.

8. Общетонизирующее действие.

Народный опыт применения стевии свидетельствует о ее способности восстанавливать у человека силы после нервного и физического истощения. Благодаря синергизму и потенцированию компонентов, содержащихся в листьях стевии, ее применение устраняет усталость и повышает динамические характеристики мышц (Kinghorn D., 1987). Все это делает стевию незаменимым продуктом для спортсменов и людей, занимающихся тяжелой физической или напряженной умственной работой. Стевия замедляет процессы старения

Заключение

Проведенный к настоящему времени значительный объем исследований свидетельствует о том, что дитерпеновые гликозиды стевии удовлетворяют требованиям, предъявляемым к заменителям сахара: имеют высокий коэффициент сладости, низкую энергетическую ценность, устойчивы при нагревании, легко растворяются и дозируются, метаболизируются без участия инсулина, не оказывают вредного воздействия на организм.

В некоторых странах употребление стевии стало привычным. Сладкую медовую траву можно употреблять без ограничений, ориентируясь только лишь на потребность организма в сладких продуктах; 1 кг сухого листа заменяет 30 кг сахара (при полном отсутствии калорий).

В Украине стевия зарегистрирована и применяется как сахарозаменитель в виде различных форм.

1. Как порошок из листьев для подслащивания чая, кофе или компотов.
2. Как пищевая добавка при изготовлении фруктовых компотов и джемов в пищевой промышленности.
3. Как пищевой подсластитель «сахарол», который был разработан ГНЦЛС (г. Харьков). Он представляет собой продукт с содержанием суммы дитерпеновых гликозидов не менее 70 %. Выдано разрешение для применения его в пищевой промышленности в качестве интенсивного подсластителя в виде столовых препаратов для больных сахарным диабетом или алиментарным ожирением, а также при изготовлении диетических продуктов.
4. Путем очистки сахарола для пищевых целей в ГНЦЛС разработана также технология получения сахарола для медицинских целей, представляющего собой продукт с содержанием дитерпеновых гликозидов не менее 90%. Показатели качества этого продукта находятся на уровне лучших зарубежных образцов.

Коммерческие препараты из стевии удобны для применения в пищевой промышленности; они довольно термоустойчивы, не темнеют под воздействием высокой температуры, растворы препаратов не подвержены брожению, хорошо сочетаются с другими сахарами и органическими кислотами: лимонной, уксусной, молочной, яблочной, винной. Химические и микробиологические исследования показали исключительную стабильность стевииозида и ребаудиозида А в шипучих напитках.

Некоторые препараты из листьев стевии широко применяют для приготовления самых разнообразных продуктов питания: различных десертов, мороженого, вафель, жевательных резинок, газированных напитков, соусов, рыбных паст, диетических продуктов. Японские и бразильские потребители используют экстракт стевии как безопасный и бескалорийный естественный подсластитель в качестве пищевых добавок ко всем соусам сои, рассолам, кондитерским изделиям, спиртным напиткам. Традиционно стевия используется в виде измельченного травяного порошка, настойки, настоя, чая из самого растения или добавки к другим травяным чаям. Порошок листа стевии можно добавлять во все блюда, где обычно применяется сахар — каши, супы, напитки, чай, молоко, кефир, йогурты, кондитерские изделия и др. Для приготовления настоя берут 1 чайную ложку травяного порошка, заливают 250 мл кипятка и нагревают на водяной бане 15 мин, охлаждают при комнатной температуре, процеживают. Для приготовления чая берут 1/3 ложки травяного порошка, заливают 200 мл кипящей воды и настаивают 5-10 мин. Его используют как напиток на протяжении суток для утоления жажды.

Продукция торговой марки «Стевиясан».

Диетические добавки из экстрактов стевии.

ЭКСТРАКТ «СТЕВИЯСАН» ГУСТОЙ

Экстракт «Стевиясан» густой – это 50% водная вытяжка из листа стевии на дистиллированной воде, произведен по уникальной технологии без применения консервантов, органических растворителей, высоких температур и химических добавок. Не содержит спирта! Ассамблеей деловых кругов 2007 награжден медалью «100% натуральный продукт». Экстракт «Стевиясан» густой в 60 раз слаще сахара!!!



Итоги биохимического анализа экстракта

Дитерпеновые гликозиды (биологически активные вещества)	стевиозид А, ребаудиозид А, В, С, дулькозид А, стевиолбиозид
Флавоноиды	кверцетин, рутин, авикулярин, гваяверин, апигенин и т.д.
Витамины	А, С, Е, РР (никотиновая кислота), группы В, β-каротин
Макро- и микроэлементы	кальций, калий, железо, магний, хром, селен, марганец, стронций, цинк, кобальт, кремний
Эфирные масла	
Пектиновые вещества	
Полисахариды	
Аминокислоты (пролин)	
Танины	

Рассмотрим свойства каждого компонента в отдельности

Биологически активные вещества

Стевиозиды. Их содержит только стевия. Это фитостероиды, или стероиды растительного происхождения – биологически активные вещества, входящие в состав экстракта. По своей структуре сходны со стероидами (гормонами) человеческого организма, благодаря чему экстракт «Стевиясан» является природным адаптогеном – средством, защищающим организм от вредного воздействия стресса, что в свою очередь предупреждает развитие множества заболеваний, поскольку доказано, что

именно стресс вызывает их огромное количество.

Наличие стевииозидов обуславливает также мощное противовоспалительное и антибактериальное действие экстракта. То, что стевииозид является прототипом женского гормона прогестерона, играет важную роль в комплексном лечении женских заболеваний, особенно при климаксе, когда нарушается гормональный баланс в организме.

Флавоноиды, входящие в состав экстракта, укрепляют стенки капилляров, улучшая микроциркуляцию в сосудах; способствуют выведению шлаков и токсинов, таким образом, обладают детоксикационным действием; обуславливают мягкое тонизирующее действие на сердце при нарушениях сердечно-сосудистой системы; устраняют спазмы сосудов сердца и головного мозга; снижают артериальное давление; обладают антиаритмическим, антисклеротическим, противовоспалительным, антиаллергическим, антибактериальным и противовирусным действием. Флавоноид кверцетин — «король флавоноидов» — лучшее антигистаминное средство (понижает способность тромбоцитов образовывать сгустки). Важным является влияние флавоноидов на активность клеточных рецепторов. Одним из ключевых свойств флавоноидов также является их антиоксидантная (препятствующая окислению химических соединений в клетках) активность.

Витамины и микроэлементы

Витамины и микроэлементы определяют мощное антиоксидантное действие экстракта. Оно обусловлено наличием в экстракте витаминов А, С, Е, микроэлементов: магния, селена, кальция и цинка, а также флавоноидов, которые являются сильными антиоксидантами и, снижая уровень свободных радикалов (защищая от разрушения клеток), обеспечивают оптимизацию работы клетки, повышают работоспособность и устойчивость к неблагоприятным воздействиям окружающей среды, препятствуют старению.

Система Витамин Е + Флавоноиды + Витамин С — является самой эффективной антиоксидантной комбинацией.

Цинк, Селен, Кальций, Калий, Железо, Магний, Хром, Марганец, Стронций, Кобальт, Кремний — поддерживают работу иммунной системы, улучшают работу всех органов и систем в организме.

Эфирные масла

Эфирные масла, входящие в состав экстракта «Стевиясан», обладают противовоспалительным, отхаркивающим, мочегонным, противосудорожным действием, а также оказывают тонизирующее действие на желудок, кишечник, печень и желчный пузырь, мягко усиливая их сокращаемость, тем самым помогая выведению шлаков и токсинов из организма. Эфирные масла имеют также антибактериальное и противовирусное действие. Большое значение имеет противопаразитарное свойство эфирных масел. Эфирные масла и стевииозиды, входящие в состав экстракта «Стевиясан», имеют вы-

раженный бактериостатический эффект, что дает возможность бороться с паразитами даже длительно существующими в организме и связанными с белком.

Аминокислоты

Наличие *аминокислоты* пролина (63% от общего числа аминокислот) обеспечивает восстановление суставных поверхностей, хрящей, связок; присутствие стевиизидов снимает воспаление в суставах, а флавоноиды несут к суставам питательные вещества, поэтому применение экстракта приводит к нормализации функций опорно-двигательного аппарата. Помимо этого, аминокислота пролин, стимулируя синтез коллагена и препятствуя его распаду, продлевает молодость кожи!!!

В итоге, свойства экстракта густого «Стевиясан» заключаются в очистке организма на клеточном уровне за 30 дней.

Экстракт способствует:

- очищению сердечно-сосудистой системы
- нормализации артериального давления
- нормализации углеводного и белкового обменов веществ
- очищению крови, щитовидной железы, органов пищеварения, мочеполовой системы
- выведению токсинов, радионуклидов, паразитов
- восстановлению функции печени и желчного пузыря
- нормализации аппетита
- нормализации сна
- нормализации состояния нервной системы
- повышению иммунитета
- очищению опорно-двигательного аппарата
- очищению органов дыхания
- улучшению состояния кожи

Поэтому рекомендуется в комплексном лечении и для профилактики при заболеваниях:

- печени и желчевыводящих путей (дискинезии, холецистохолангиты, гепатиты);
- желудочно-кишечного тракта (гастродуодениты, энтероколиты, дисбактериоз, дисфункции кишечника);
- эндокринной системы (ожирение, сахарный диабет, дистрофия, панкреатит, ферментопатии — патологические состояния, развивающиеся вследствие отсутствия или нарушения активности каких-либо ферментов);
- сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульты);
- щитовидной и предстательной желез;
- органов дыхания (ОРВИ, бронхиты, бронхопневмонии);

- опорно-двигательного аппарата (остеопороз, остеохондроз, остеоартроз, ревматоидные заболевания);
- при заболеваниях крови различного происхождения;
- при гинекологических заболеваниях (климактерический синдром, нарушение функции половых органов), токсикозах 1-2-го триместра беременности;
- при психических заболеваниях (синдром хронической усталости);
- при нарушениях нервной системы (ухудшение памяти, нарушения сна, депрессии);
- при аллергических заболеваниях (экзема, экссудативный диатез);
- при заболеваниях полости рта (кариес, гингивит, стоматит);
- при алкоголизме, наркомании, табакокурении;
- при глистных инвазиях.

А также:

- для восстановления после тяжелых и продолжительных болезней;
- при кровопотерях;
- лицам, проживающим в зонах экологических катастроф, радиоактивных загрязнений, работающим на предприятиях с вредными условиями труда.

Состав: водный экстракт двулистника сладкого в виде густой жидкости.

Способ применения: по 1 мерной ложке на 100 мл воды два раза в день (утром и вечером) за 30 минут до еды, а также как подсластитель, к различным блюдам и напиткам по вкусу. Детям — из расчета 3 капли на 1 год жизни.

Срок употребления: в комплексной терапии в течение 2-3 месяцев. Как подсластитель — без ограничений.

Предостережения при применении: беременность, индивидуальная непереносимость.

Форма выпуска: жидкость, флаконы по 25, 50 и 100 мл.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

Компания «Стевиясан» не остановилась на этом достижении. Следующей целью было создать продукт, который помог бы заведомо «оздоровить» питание широкого круга людей. Эта задача была выполнена в виде сухого экстракта «Стевиясан».

ЭКСТРАКТ «СТЕВИЯСАН» СУХОЙ

Экстракт «Стевиясан» сухой производится из листа стевии и являет собой белый летучий порошок, негигроскопичный (т.е. не поглощает водяные пары из воздуха), термоустойчивый (217 °С), устойчив в кислой и щелочной среде, легко растворим в горячей и холодной воде без появления цвета, не разлагается при длительном хранении на свету, не дает осадка. Его сладость определяют некие вещества — дитерпеновые гликозиды, которые слаще сахара в 300-400 раз!!!

Рекомендации: экстракт «Стевиясан» сухой рекомендован Министерством здравоохранения Украины как продукт, обладающий высокой биологической активностью, в качестве натурального сахарозаменителя в рациональном и лечебно-профилактическом питании, а особенно в лечении сахарного диабета и для массового оздоровления населения в экологически неблагоприятных регионах.

Награжден медалью «100% натуральный продукт».

Использование сухого экстракта «Стевиясан» дает возможность получить низкокалорийные продукты, оригинальные по органолептическим показателям (вкусу, запаху), химическому составу, который выгодно отличаются от продуктов, представленных на рынке. Экстракт «Стевиясан» сухой позволяет создать серию лечебно-профилактических продуктов для диабетиков, спортсменов, пожилых людей, людей с избыточным весом, нарушениями минерального обмена.



Применение сухого экстракта «Стевиясан» в производстве:

- Соки и безалкогольные напитки
- Молочные продукты
- Ликероводочные напитки
- Кондитерские продукты
- Консервы
- Майонезы и кетчупы
- Спортивное питание
- Косметические препараты

Применение экстракта в домашних условиях:

Применяется как натуральный сахарозаменитель для выпечки, консервирования, в других случаях (вместо сахара), из расчета: 1 г сухого экстракта = 250 г сахара.
Форма выпуска: белый порошок.

«**БАКТОСИЛА**» представляет порошок белого цвета с выраженным сладким вкусом.

Состав: лактитол, экстракт стевии сухой. Это средство для восстановления естественной микрофлоры кишечника, желудка, толстой кишки. В отличие от модных теперь йогуртов, которые ежедневно населяют организм бактериями, «Бактосила» действует по-другому — создает условия для роста своих собственных, «родных», естественных бактерий организма, являясь для





них, по сути, своеобразным «гумусом». Вторая. «Бактосила» является натуральным сахарозаменителем.

Свойства:

- не расщепляется пищеварительными ферментами желудка и тонкого кишечника, и в неизменном виде свободно достигает толстого кишечника,
- там он способствует количественному росту бифидо— и лактобактерий, и является для них питательной средой,
- восстанавливает кишечное пищеварение, что позволяет всасываться минералам, витаминам и аминокислотам,
- подавляет патогенную микрофлору, нейтрализует токсические вещества,
- не изменяет своих свойств со временем или при контакте с другими пищевыми веществами,
- уникальная технология производства «Бактосилы» позволяет использовать это средство без каких-либо ограничений.

«Бактосила» рекомендуется:

- детям, так как именно в этом возрасте происходит формирование кишечной микрофлоры, и именно в этом возрасте организм наиболее уязвим для дисбактериоза,
- людям, работающим на предприятиях с неблагоприятной экологической обстановкой (химических, металлургических и проч.), так как их микрофлора подавляется неблагоприятными экологическими факторами,
- людям, прошедшим лечение антибиотиками и химиопрепаратами, так как под их воздействием подавляется не только патогенная, но и нормальная микрофлора толстого кишечника,
- пожилым людям, так как стареющий организм теряет способность к сопротивлению неблагоприятным воздействиям и его микрофлора нуждается во внешней поддержке и дополнительной стимуляции,
- людям, страдающим сахарным диабетом, для нормализации уровня сахара в крови,
- всем тем, кто страдает ожирением или избыточной массой тела, чтобы исключить из рациона углеводы, которые являются основной причиной накопления в организме жировых отложений.

Рекомендации к применению: в комплексной терапии при дисбактериозе, запорах, диарее, сахарном диабете, избыточном весе, интоксикациях, заболеваниях органов дыхания, при синдроме хронической усталости, заболеваниях ЖКТ, печени, мочевыводящей системы, опорно-двигательного аппарата, при гинекологических заболеваниях, для улучшения здоровья кожи, ротовой полости, при алкоголизме, наркомании и табакокурении.

Способ применения. С лечебно-профилактической целью: в форме стиков — по 2 стика три раза в день за 30 мин до еды; в форме порошка — по 1/3 чайной ложки три

раза в день за 30 мин до еды, или по вкусу в блюда и напитки.

При тяжелых формах заболевания возможно введение в клизмах из расчета 3 пакетика (3 г) на 3 литра воды.

Бифидумлактобактерии нуждаются в постоянной поддержке и питании, поэтому «Бактосила» должна присутствовать в рационе практически постоянно. «Бактосила» входит в состав комплексной терапии по очистке организма. Ограничений по времени приема не имеет. Для проявления эффекта желательно исключить из питания сахар.

Предостережения при применении: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, период лактации.

Срок и условия хранения: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте.

Форма выпуска:

- 40 мг (40 стиков по 1 г);
- 80 мг в пластиковой банке.

СЕРИИ ЧАЕВ «СТЕВИЯСАН» И «СОЛОДКИЙ СХІД»

Фиточаи «Стевиясан» объединяют в себе целебные свойства нескольких лекарственных растений, что дало возможность направить их действие на конкретные заболевания, расширить и усилить лечебный эффект.

Фиточаи изготовлены по уникальной технологии — путем напыления экстракта стевии на травяную основу. Они имеют прекрасный сладкий вкус, натуральный аромат, насыщенный цвет и обладают заданными лечебными свойствами, которые обеспечиваются усилением свойств каждого растения, составляющего фитокомпозицию.

Серия чаев «Стевиясан» включает семь продуктов. Обязательные компоненты данных чаев: лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», лепестки суданской розы (гибискуса).



В зависимости от преследуемой цели лечения, этот набор в каждом отдельном чае дополняется разными лекарственными растениями: крапивой, плодами шиповника, плодами черноплодной рябины, зверобоем, плодами боярышника, горцем птичьим (спорышом).

ФИТОЧАЙ «СТЕВИЯСАН»

Букет: лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», лепестки суданской розы.

Фиточай способствует:

- нормализации обмена веществ,
- выведению холестерина,
- выведению токсинов и радионуклидов,
- улучшению пищеварения,
- нормализации глюкозы в крови,
- повышению иммунитета.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии и как профилактическое средство при сахарном диабете, для улучшения работы сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, для восстановления организма после нервного и физического истощения, для повышения защитных сил организма, для улучшения состояния кожи и коррекции веса.

ФИТОЧАЙ «СТЕВИЯСАН» С КРАПИВОЙ

Букет: лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», лепестки суданской розы, крапива двудомная.

Фиточай способствует:

- нормализации обмена веществ,
- повышению гемоглобина,
- улучшению пищеварения,
- нормализации глюкозы в крови,
- улучшению зрения,
- повышению иммунитета.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии и как профилактическое средство при сахарном диабете, заболеваниях печени, органов ЖКТ, щитовидной железы, при анемии, как кровоочищающее и кровоостанавливающее средство (при желудочно-кишечных и маточных кровотечениях), при гинекологических заболеваниях, климаксе, ухудшении зрения, для повышения защитных сил организма и коррекции веса.

ФИТОЧАЙ «СТЕВИЯСАН» С ШИПОВНИКОМ

Букет: лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», лепестки суданской розы, плоды шиповника.

Фиточай способствует:

- нормализации обмена веществ,
- нормализации глюкозы в крови,
- выведению холестерина,
- улучшению пищеварения,

— повышению иммунитета.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии и как профилактическое средство при сахарном диабете, малокровии, атеросклерозе, при заболеваниях ЖКТ, печени, почек и мочевого пузыря, щитовидной железы, для восстановления организма после нервного и физического истощения, при простудных заболеваниях, при авитаминозе, для повышения защитных сил организма и для коррекции веса.

ФИТОЧАЙ «СТЕВИЯСАН» С ЧЕРНОПЛОДНОЙ РЯБИНОЙ

Букет: лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», лепестки суданской розы, плоды рябины черноплодной.

Фиточай способствует:

- нормализации обмена веществ,
- улучшению пищеварения,
- снятию отеков,
- выведению холестерина,
- выведению шлаков и паразитов,
- нормализации глюкозы в крови,
- повышению иммунитета.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии и как профилактическое средство при нервном и физическом переутомлении, при малокровии, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, щитовидной железы, при гипертонической болезни и атеросклерозе, при сахарном диабете, для улучшения зрения, для повышения защитных сил организма при сильном авитаминозе и для коррекции веса.

ФИТОЧАЙ «СТЕВИЯСАН» СО ЗВЕРОБОЕМ

Букет: лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», лепестки суданской розы, трава зверобоя.

Фиточай способствует:

- нормализации обмена веществ,
- нормализации глюкозы в крови,
- улучшению пищеварения,
- нормализации работы нервной системы,
- повышению иммунитета.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии и как профилактическое средство при сахарном диабете, для улучшения работы ЖКТ, печени и желчного пузыря, при депрессивных состояниях, для повышения защитных сил организма, при глистных инвазиях и для коррекции веса.

ФИТОЧАЙ «СТЕВИЯСАН» С БОЯРЫШНИКОМ

Букет: лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», лепестки суданской розы, плоды боярышника.

Фиточай способствует:

- нормализации обмена веществ,
- профилактике атеросклероза,
- нормализации сердечного ритма,
- укреплению сосудов,
- нормализации глюкозы в крови,
- повышению иммунитета.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии и как профилактическое средство при функциональных расстройствах сердечно-сосудистой системы (аритмии, тахикардии) и нервной системы (бессоннице), при сахарном диабете, при ухудшении зрения, анемии, для повышения защитных сил организма, как антивирусное средство.

ФИТОЧАЙ «СТЕВИЯСАН» СО СПОРЫШОМ

Букет: лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», лепестки суданской розы, трава спорыша.

Фиточай способствует:

- нормализации обмена веществ,
- улучшению пищеварения,
- снятию отеков,
- выведению холестерина,
- выведению шлаков и паразитов,
- нормализации глюкозы в крови,
- повышению иммунитета.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии и как профилактическое средство при сахарном диабете, заболеваниях ЖКТ, щитовидной железы, заболеваниях печени, почек и мочевого пузыря, при отеках различного происхождения, при геморрое, нервных стрессах и упадке сил, для повышения защитных сил организма (в т.ч. в зрелом возрасте), а также для коррекции веса.

Способы употребления фиточаев «СТЕВИЯСАН»:

- Готовят фиточай так: заливают пакетик 200 мл кипятка и настаивают 1-2 мин.
- С осторожностью пьют при беременности или индивидуальной непереносимости компонентов чая.
- Хранить упаковки фиточая можно в сухом помещении при влажности воздуха не более 75% 24 месяца со дня изготовления.
- Каждая упаковка имеет 20 фильтр-пакетов, по 1,5 г каждый.

Серия чаев «Сладкий схід» на основе зеленого чая и стевии

Основными компонентами серии чаев «Сладких схід» является экстракт стевии «Стевиясан», лист стевии, зеленый чай.



ЗЕЛЕНЬКИЙ ЧАЙ «ГАРМОНІЯ»

Букет: лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», зеленый чай.

Фиточай способствует:

- нормализации обмена веществ,
- профилактике атеросклероза,
- выведению холестерина,
- выведению токсинов и радионуклидов,
- нормализации глюкозы в крови,
- укреплению иммунитета.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии и как профилактическое средство при хронической усталости, при авитаминозе, для улучшения пищеварения, для укрепления сердечно-сосудистой системы, для коррекции веса.

ЗЕЛЕНЬКИЙ ЧАЙ «ЖІНОЧА КРАСА»

Букет: лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», зеленый чай, листья крапивы, листья травы пастушьей сумки.*

Фиточай способствует:

- нормализации обмена веществ,
- нормализации менструального цикла,
- повышению гемоглобина,
- улучшению зрения,
- нормализации глюкозы в крови,
- повышению иммунитета.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии и как профилактическое средство при нарушениях менструального цикла, при анемии, как кровоостанавливающее средство, при ухудшении зрения, при хронической усталости, авитаминозах, при воспалении мочевого пузыря, для коррекции веса.

ЗЕЛЕНый ЧАЙ «ДОВГОЛТТЯ»

Букет: лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», зеленый чай, лист мяты, плоды боярышника, плоды шиповника.

Фиточай способствует:

- нормализации обмена веществ,
- профилактике атеросклероза,
- повышению потенции,
- выведению холестерина,
- повышению иммунитета.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии и как профилактическое средство для улучшения работы нервной и сердечно-сосудистой систем, при хронической усталости и авитаминозе, для восстановления организма после тяжелых болезней.

ЗЕЛЕНый ЧАЙ «ЕНЕРГИЯ»

Букет: лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», зеленый чай, Melissa, лимонник китайский.*

Фиточай способствует:

- нормализации обмена веществ,
- балансу работы нервной системы,
- стимуляции работы сердца,
- улучшению пищеварения,
- нормализации глюкозы в крови,
- укреплению иммунитета.
- повышению иммунитета.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии и как профилактическое средство для повышения жизненного тонуса и улучшения работы нервной системы, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, при синдроме хронической усталости, авитаминозе, гинекологических заболеваниях.

Способы употребления фиточаев «СТЕВИЯСАН»:

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ЧАЙНОЙ ФИТОСЕРИИ «СТЕВИЯСАН»:

- Готовят фиточай так: заливают пакетик 200 мл кипятка и настаивают 1-2 мин.
- С осторожностью пьют при беременности или индивидуальной непереносимости компонентов чая.
- Хранить упаковки фиточая можно в сухом помещении при влажности воздуха не более 75% 24 месяца со дня изготовления.
- Каждая упаковка имеет 20 фильтр-пакетов, по 1,5 г каждый.

Продукты из листа стевии и экстракта «Стевиясан» в различных удобных для применения формах.

СТЕВИЯ ЛИСТ ВОЗДУШНО-СУХОЙ

Высококачественный лист, собранный вручную, с содержанием стевииозидов 12%.

Имеет приятный сладкий вкус, можно употреблять в качестве чая или прохладного тонизирующего напитка.

Способ применения: 1 чайную ложку листа залить 200 мл кипятка, настаивать 10 минут, отвар добавлять во все блюда, где используется сахар. Его можно хранить в холодильнике в течение двух суток.

Срок употребления: действие отвара из листа стевии мягкое за счет низкой концентрации в нем веществ, поэтому применять отвар нужно длительное время.

Предостережения при применении: беременность, индивидуальная непереносимость компонентов.

Форма выпуска: картонные коробочки по 50 г.

Хранение: 12 месяцев со дня изготовления при температуре от 0 до 20 °С при влажности воздуха не более 75%.



СТЕВИЯ ЛИСТ ВОЗДУШНО-СУХОЙ В ПАКЕТИКАХ

Гранулированный лист стевии с насыщением концентрированного экстракта стевии «Стевиясан» обеспечивает полное высвобождение биологически активных веществ, что способствует быстрому и продолжительному эффекту.

Состав: экстракт стевии «Стевиясан», лист стевии гранулированный.

Способ применения: 1 пакет залить 200 мл кипятка, настоять 20-30 минут, затем довести до объема 1 литр и употребить в течение дня. Напиток можно охладить и добавить по вкусу лимон.

Предостережения при применении: беременность, индивидуальная непереносимость компонентов.

Форма выпуска: 20 фильтр-пакетов по 3 г.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте.



ТАБЛЕТИРОВАННАЯ ФОРМА ЛИСТА СТЕВИИ

Таблетки из листа стевии изготовлены из высококачественного сырья.

Технологический процесс производства таблеток с оптимальными условиями сушки позволяет сохранить все лечебные свойства растения.

Отказавшись от традиционного способа приготовления отваров и настоек, в которых разрушается большое количество биологически активных веществ, таблетки выгодно отличаются удобной формой употребления и эффективностью воздействия на обменные процессы.

Простота в дозировании таблеток при лечении амбулаторных больных, а также в условиях стационара выгодно отличает таблетированные формы от листа стевии, особенно в педиатрии.

Эффективность лечебно-профилактического воздействия на обменные процессы в организме у таблеток стевии такая же, как у густого экстракта, только действие наступает медленнее.

Способ применения: по 4 таблетки три раза в день за 30 мин. до еды, запивая теплой водой. Взрослым — 6-12 таблеток в сутки, детям — 3-5 таблеток в сутки.

Срок употребления: в течение 30 дней два раза в год, и по показаниям.

Предостережения при применении: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, период лактации.

Форма выпуска: таблетки 0,5 г по 50 и 120 шт. в пластиковых банках.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте при температуре от 10 до 20 °С.



СЕРИЯ ДИЕТИЧЕСКИХ ДОБАВОК «САМ СОБІ ЛІКАР»



«САМ СОБІ ЛІКАР 1»

Состав: шрот зародышей пшеницы, шрот овса, лист стевии, шрот тыквы, ламинария, экстракт стевии «Стевиясан», чабрец, польнь горькая, трава крапивы, кора крушины, кассия, цветы пижмы, пектин яблочный, соцветие хмеля.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии при заболеваниях печени, ЖКТ, для очищения организма от шлаков, токсинов, солей тя-

железных металлов и паразитов, для стимуляции перистальтики и восстановления функции кишечника, при нарушенном обмене веществ, для укрепления иммунитета, а также в комплексной терапии для снижения веса.

Способ применения: принимать по 5 капсул утром натощак, запивая стаканом воды, за 2 часа до еды (для того, чтобы аминокислоты сработали как лекарство, а клетчатки обеспечили очистку свободной слизистой). Можно принимать вечером через 2 часа после еды. После приема капсул рекомендуется в 22-23 часа (время активности печени) полежать на правом боку на теплой грелке около часа, в течение первой недели (не рекомендовано людям с желчнокаменной болезнью).

В течение дня употреблять до 2-х литров жидкости. Обязательное условие во время очистки: заменить сахар на «Бактосилу».

Срок употребления: в течение 30 дней два раза в год.

Предостережения при применении: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность.

Форма выпуска: капсулы, 150 шт. по 0,4 г.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте.

«САМ СОБИ ЛІКАР 2»

Состав: экстракт стевии «Стевиясан», лист стевии, пектин яблочный, шрот зародышей пшеницы, шрот овса, полынь горькая, клетчатка тыквы, шрот расторопши, шрот льна, эламин, чабрец, крапива, зверобой, амарант, ламинария.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии при заболеваниях щитовидной железы, при нарушенном обмене веществ, для очищения ЖКТ от шлаков, токсинов, солей тяжелых металлов и паразитов, при нарушении работы кишечника (воспалениях, запорах), сахарном диабете, аллергии, остеохондрозе, для коррекции веса, а также могут быть использованы в комплексной терапии онкозаболеваний и для повышения иммунитета.

Способ применения: принимать по 5 капсул утром натощак, запивая стаканом воды, за 2 часа до еды (для того, чтобы аминокислоты сработали как лекарство, а клетчатки обеспечили очистку свободной слизистой). Можно принимать вечером через 2 часа после еды. После приема капсул рекомендуется в 22-23 часа (время активности печени) полежать на правом боку на теплой грелке около часа, в течение первой недели (не рекомендовано людям с желчнокаменной болезнью).

В течение дня употреблять до 2-х литров жидкости. Обязательное условие во время очистки: заменить сахар на «Бактосилу».

Срок употребления: в течение 30 дней два раза в год.

Предостережения при применении: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность.

Форма выпуска: капсулы, 150 шт. по 0,4 г.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте.

«САМ СОБИ ЛІКАР 3»

Состав: шрот зародышей пшеницы, шрот овса, лист стевии, клетчатка тыквы, шрот расторопши, шрот льна, зелёный чай, плоды шиповника, трава спорыша, трава хвоща полевого, экстракт стевии «Стевиясан», ламинария, польнь горькая.*

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии при заболеваниях мочеполовой системы, для очищения организма от шлаков, токсинов, солей тяжелых металлов и паразитов, при нарушенном водно-солевом обмене, как диуретическое и противовоспалительное средство, как общеукрепляющее средство для повышения иммунитета.

Способ применения: принимать по 5 капсул утром натощак, запивая стаканом воды, за 2 часа до еды (для того, чтобы аминокислоты сработали как лекарство, а клетчатки обеспечили очистку свободной слизистой). Можно принимать вечером через 2 часа после еды. После приема капсул рекомендуется в 22-23 часа (время активности печени) полежать на правом боку на теплой грелке около часа, в течение первой недели (не рекомендовано людям с желчнокаменной болезнью).

В течение дня употреблять до 2-х литров жидкости. Обязательное условие во время очистки: заменить сахар на «Бактосилу».

Срок употребления: в течение 30 дней два раза в год.

Предостережения при применении: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность.

Форма выпуска: капсулы, 150 шт. по 0,4 г.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте.

«САМ СОБИ ЛІКАР 4»

Состав: шрот зародышей пшеницы, шрот овса, клетчатка тыквы, шрот расторопши, шрот льна, листья стевии, лепестки гибискуса, ламинария, корень эхинацеи пурпурной, экстракт стевии «Стевиясан», трава полыни горькой, цветки липы, листья мяты, куркума, имбирь, пектин яблочный.

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, желчевыводящей системы, для очищения организма от шлаков, токсинов, солей тяжелых металлов и паразитов, для гармонизации работы эндокринной системы, при дисбактериозах и сниженном иммунитете.

Способ применения: принимать по 5 капсул утром натощак, запивая стаканом воды, за 2 часа до еды (для того, чтобы аминокислоты сработали как лекарство, а клетчатки обеспечили очистку свободной слизистой). Можно принимать вечером через 2 часа после еды. После приема капсул рекомендуется в 22-23 часа (время активности печени) полежать на правом боку на теплой грелке около часа, в течение первой недели (не рекомендовано людям с желчнокаменной болезнью).

В течение дня употреблять до 2-х литров жидкости. Обязательное условие во время очистки: заменить сахар на «Бактосилу».

Срок употребления: в течение 30 дней два раза в год.

Предостережения при применении: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность.

Форма выпуска: капсулы, 150 шт. по 0,4 г.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте.

«САМ СОБИ ЛІКАР 5»

Состав: шрот льна, лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан», шрот расторопши.*

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии при заболеваниях печени, органов ЖКТ, при нарушенном обмене веществ, для нормализации уровня сахара и холестерина в крови, для ускорения синтеза белка, а также способствуют самообновлению печени.

Способ применения: по 5 капсул три раза в день за 30 мин. до еды (для того, чтобы аминокислоты сработали как лекарство, а клетчатки обеспечили очистку свободной слизи). Можно принимать вечером через 2 часа после еды. После приема капсул рекомендуется в 22-23 часа (время активности печени) полежать на правом боку на теплой грелке около часа, в течение первой недели (не рекомендовано людям с желчнокаменной болезнью).

В течение дня употреблять до 2-х литров жидкости. Обязательное условие во время очистки: заменить сахар на «Бактосилу».

Срок употребления: в течение 30 дней два раза в год.

Предостережения при применении: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность.

Форма выпуска: капсулы, 150 шт. по 0,4 г.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте.

«САМ СОБИ ЛІКАР 6»

Состав: шрот льна, хвощ полевой, лист стевии, экстракт стевии «Стевиясан».*

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии при заболеваниях почек, при нарушенном обмене веществ, остеопорозе, атеросклерозе и сахарном диабете, как диуретическое и противовоспалительное средство.

Способ применения: по 5 капсул три раза в день за 30 мин. до еды (для того, чтобы аминокислоты сработали как лекарство, а клетчатки обеспечили очистку свободной слизи). Можно принимать вечером через 2 часа после еды. После приема капсул рекомендуется в 22-23 часа (время активности печени) полежать на правом боку на теплой грелке около часа, в течение первой недели (не рекомендовано людям с желчнокаменной болезнью).

В течение дня употреблять до 2-х литров жидкости. Обязательное условие во время очистки: заменить сахар на «Бактосилу».

Срок употребления: в течение 30 дней два раза в год.

Предостережения при применении: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность.

Форма выпуска: капсулы, 150 шт. по 0,4 г.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте.

«САМ СОБИ ЛІКАР 7»

Состав: шрот льна, лист стевии, польнь горькая, имбирь, экстракт стевии «Стевиясан».*

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии при заболеваниях суставов, ЖКТ, при сниженном аппетите, для нормализации пищеварения, как желчегонное средство, а также для нормализации обмена в печени.

Способ применения: по 5 капсул три раза в день за 30 мин. до еды (для того, чтобы аминокислоты сработали как лекарство, а клетчатки обеспечили очистку свободной слизистой). Можно принимать вечером через 2 часа после еды. После приема капсул рекомендуется в 22-23 часа (время активности печени) полежать на правом боку на теплой грелке около часа, в течение первой недели (не рекомендовано людям с желчнокаменной болезнью).

В течение дня употреблять до 2-х литров жидкости. Обязательное условие во время очистки: заменить сахар на «Бактосилу».

Срок употребления: в течение 30 дней два раза в год.

Предостережения при применении: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность.

Форма выпуска: капсулы, 150 шт. по 0,4 г.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте.

«САМ СОБИ ЛІКАР 8»

Состав: шрот льна, лист стевии, пустырник, мята, экстракт стевии «Стевиясан».*

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии при заболеваниях, связанных с нарушением работы нервной системы (бессоннице, стрессах, повышенной возбудимости).

Способ применения: по 5 капсул три раза в день за 30 мин. до еды (для того, чтобы аминокислоты сработали как лекарство, а клетчатки обеспечили очистку свободной слизистой). Можно принимать вечером через 2 часа после еды. После приема капсул рекомендуется в 22-23 часа (время активности печени) полежать на правом боку на теплой грелке около часа, в течение первой недели (не рекомендовано людям с желчнокаменной болезнью).

В течение дня употреблять до 2-х литров жидкости. Обязательное условие во время очистки: заменить сахар на «Бактосилу».

Срок употребления: в течение 30 дней два раза в год.

Предостережения при применении: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность.

Форма выпуска: капсулы, 150 шт. по 0,4 г.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте.

«САМ СОБИ ЛІКАР 9»

Состав: шрот льна, лист стевии, створки фасоли, экстракт стевии «Стевиясан».*

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии при заболевании сахарным диабетом, при нарушенном обмене веществ.

Способ применения: по 5 капсул три раза в день за 30 мин. до еды (для того, чтобы аминокислоты сработали как лекарство, а клетчатки обеспечили очистку свободной слизи). Можно принимать вечером через 2 часа после еды. После приема капсул рекомендуется в 22-23 часа (время активности печени) полежать на правом боку на теплой грелке около часа, в течение первой недели (не рекомендовано людям с желчнокаменной болезнью).

В течение дня употреблять до 2-х литров жидкости. Обязательное условие во время очистки: заменить сахар на «Бактосилу».

Срок употребления: в течение 30 дней два раза в год.

Предостережения при применении: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность.

Форма выпуска: капсулы, 150 шт. по 0,4 г.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте.

«САМ СОБИ ЛІКАР 10»

Состав: шрот льна, лист стевии, корень эхинацеи пурпурной, экстракт стевии «Стевиясан».

Компоненты, входящие в состав, рекомендованы: в комплексной терапии при частых простудных заболеваниях, при астении, при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, для нормализации обмена веществ и повышения иммунитета.

Способ применения: по 5 капсул три раза в день за 30 мин. до еды (для того, чтобы аминокислоты сработали как лекарство, а клетчатки обеспечили очистку свободной слизи). Можно принимать вечером через 2 часа после еды. После приема капсул рекомендуется в 22-23 часа (время активности печени) полежать на правом боку на теплой грелке около часа, в течение первой недели (не рекомендовано людям с желчнокаменной болезнью).

В течение дня употреблять до 2-х литров жидкости. Обязательное условие во время очистки: заменить сахар на «Бактосилу».

Срок употребления: в течение 30 дней два раза в год.

Предостережения при применении: индивидуальная непереносимость компонен-

тов, беременность.

Форма выпуска: капсулы, 150 шт. по 0,4 г.

Хранение: 24 месяца со дня изготовления в сухом, защищенном от света месте.

Рекомендации применения продуктов «Стевиясан» при сахарном диабете и метаболическом синдроме:

1. Экстракт стевии «Стевиясан» густой: принимать постоянно по 10-15 капель 3 раза в день перед приемом пищи.

2. Фиточай «Стевиясан» чередовать каждые 10 дней с разными компонентами. Например: 10 дней — по 2 стакана с крапивой, следующие 10 дней — с боярышником и т.д.

3. Фиточай «Стевиясан» с черноплодной рябиной — 2 чашки в день.

4. «Сам Собі Лікар 1» по 3 капсулы утром натощак, запивая стаканом теплой воды.

5. «Сам Собі Лікар 9»: по 3 капсулы 1 раз на ночь, запивая стаканом теплой воды. Рекомендуется, после приема капсул, в 22-23 часа (время активности печени) полежать на правом боку на теплой грелке около часа, в течение первой недели. В течение дня употреблять до 2-х литров жидкости.

6. «Бактосила»: по 1/3 чайной ложки, разведенной в 100 мл теплой воды, за 30 мин. до еды

Приложение. Коды некоторых пищевых добавок, принятые в ЕС

E-412	— гуаровая смола	E 957	— тауматин
E 414	— гуммиарабик (смола акации)		(только как усилитель аромата)
E 420	— сорбит	E 959	— неогесперидин DC
E 421	— маннит	E 965	— мальтитол
E 422	— глицерин	E 966	— лактол
E 440	— пектины	E 967	— ксилит
E 460	— целлюлоза	E 960	— глюкозиды стевии
E 461	— метилцеллюлоза		
E 463	— гидроксипропилцеллюлоза		
E 464	— гидроксиметилцеллюлоза		
E 466	— карбоксиметилцеллюлоза		
E 636	— мальтол		
E 950	— ацесульфам К		
E 951	— аспартам		
E 952	— циклаамат натрия		
E 953	— изомальт		
E 954	— сахарин		

Литература

- Abudula R, Jeppesen PB, Rolfsen SE, Xiao J, Hermansen K. Rebaudioside A potently stimulates insulin secretion from isolated mouse islets: studies on the dose-, glucose-, and calcium-dependency. // *Metabolism*. 2004;53(10):1378-81.
- Alvarez I, Costa A, Felner GN. Selecting single-copy nuclear genes for plant phylogenetics: a preliminary analysis for the Senecioneae (Asteraceae). // *J Mol Evol*. 2008;66(3):276-91.
- Alvarez-García R, Torres-Valencia JM, Román LU, Hernández JD, Cerda-García-Rojas CM, Joseph-Nathan P. Absolute configuration of the alpha-methylbutyryl residue in longipine derivatives from *Stevia pilosa*. // *Phytochemistry*. 2005;66(6):639-42.
- Amaro-Luis JM, Adrián M, Díaz C. Isolation, identification and antimicrobial activity of ombuoside from *Stevia triflora*. // *Ann Pharm Fr*. 1997;55(6):262-8.
- Aquino RP, Behar I, Biondi A, De Simone F, Scalese G. Isolation of the principal sugars of *Stevia rebaudiana* // *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1985;61(9):1247-52.
- Aritajat S, Kawewat K, Manosroi J, Manosroi A. Dominant lethal test in rats treated with some plant extracts. // *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2000;31 Suppl 1:171-3.
- Atteh JO, Onagbesan OM, Tona K, Decuyper E, Geuns JM, Buyse J. Evaluation of supplementary stevia (*Stevia rebaudiana*, bertoni) leaves and stevioside in broiler diets: effects on feed intake, nutrient metabolism, blood parameters and growth performance. // *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2008;92(6):640-9.
- Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, Rojas V. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. // *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;51(1):37-41.
- Bondarev N, Reshetnyak O, Nosov A. Features of development of *Stevia rebaudiana* shoots cultivated in the roller bioreactor and their production of steviol glycosides. // *Planta Med*. 2002;68(8):759-62.
- Boonkaewwan C, Ao M, Toskulka C, Rao MC. Specific immunomodulatory and secretory activities of stevioside and steviol in intestinal cells. // *J Agric Food Chem*. 2008;56(10):3777-84.
- Boonkaewwan C, Toskulka C, Vongsakul M. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Activities of Stevioside and Its Metabolite Steviol on THP-1 Cells. // *J Agric Food Chem*. 2006;54(3):785-9.
- Braguini WL, Gomes MA, de Oliveira BH, Carnieri EG, Rocha ME, de Oliveira MB. Activity of isosteviol lactone on mitochondrial metabolism. // *Toxicol Lett*. 2003;143(1):83-92.
- Brandle JE, Richman A, Swanson AK, Chapman BP. Leaf Ests from *Stevia rebaudiana*: a resource for gene discovery in diterpene synthesis. // *Plant Mol Biol*. 2002;50(4-5):613-22.
- Brandle JE, Telmer PG. Steviol glycoside biosynthesis. // *Phytochemistry*. 2007;68(14):1855-63.
- Brusick DJ. A critical review of the genetic toxicity of steviol and steviol glycosides. // *Food Chem Toxicol*. 2008;46 Suppl 7:S83-91.
- Carakostas MC, Curry LL, Boileau AC, Brusick DJ. Overview: the history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages. // *Food Chem Toxicol*. 2008;46 Suppl 7:S1-S10.
- Cardello HM, Da Silva MA, Damasio MH. Measurement of the relative sweetness of stevia extract, aspartame and cyclamate/saccharin blend as compared to sucrose at different concentrations. // *Plant Foods Hum Nutr*. 1999;54(2):119-30.
- Carico-Cortés R, Hernández-Ceruelos A, Torres-Valencia JM, González-Avila M, Arriaga-Alba M, Madrigal-Bujaidar E. Antitumagenicity of *Stevia pilosa* and *Stevia eupatorioides* evaluated with the Ames test. // *Toxicol In Vitro*. 2007;21(4):691-7.
- Chan P, Tomlinson B, Chen YJ, Liu JC, Hsieh MH, Cheng JT. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. // *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(3):215-20.
- Chan P, Xu DY, Liu JC, Chen YJ, Tomlinson B, Huang WP, Cheng JT. The effect of stevioside on blood pressure and plasma catecholamines in spontaneously hypertensive rats. // *Life Sci*. 1998;63(19):1679-84.
- Chang JC, Wu MC, Liu IM, Cheng JT. Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. // *Horm Metab Res*. 2005;37(10):610-6.
- Chatsudhipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweetness. // *Pharmacol Ther*. 2009;121(1):41-54.
- Chen J, Jeppesen PB, Nordentoft I, Hermansen K. Stevioside counteracts the glyburide-induced desensitization of the pancreatic beta-cell function in mice: studies in vitro. // *Metabolism*. 2006;55(12):1674-80.
- Chen TH, Chen SC, Chan P, Chu YL, Yang HY, Cheng JT. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. // *Planta Med*. 2005;71(2):108-13.
- Clos JF, DuBois GE, Prakash I. Photostability of rebaudioside A and stevioside in beverages. // *J Agric Food Chem*. 2008;56(18):8507-13.
- Comparative effects of *Stevia rebaudiana* leaves and stevioside on glycaemia and hepatic gluconeogenesis. // *Planta Med*. 2006;72(8):691-6.
- Constantin J, Ishii-Iwamoto EL, Ferraresi-Filho O, Kelmer-Bracht AM, Bracht A. Sensitivity of ketogenesis and citric acid cycle to stevioside inhibition of palmitate transport across the cell membrane. // *Braz J Med Biol Res*. 1991;24(8):767-71.
- Curi R, Alvarez M, Bazotte RB, Botion LM, Godoy JL, Bracht A. Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult humans. // *Braz J Med Biol Res*. 1986;19(6):771-4.
- Curry LL, Roberts A. Subchronic toxicity of rebaudioside A. // *Food Chem Toxicol*. 2008;46 Suppl 7:S11-20.
- D'Agostino M, De Simone F, Pizzo C, Aquino R. Sterols in *Stevia rebaudiana* Bertoni // *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1984;60(12):2237-40.
- Das K, Dang R, Shivananda TN, Sur P. Interaction between phosphorus and zinc on the biomass yield and yield attributes of the medicinal plant *stevia* (*Stevia rebaudiana*). // *ScientificWorldJournal*. 2005;5:390-5.
- Das K, Dang R, Shivananda TN, Sur P. Interaction effect between phosphorus and zinc on their availability in soil in relation to

- their contents in stevia (*Stevia rebaudiana*). // *ScientificWorldJournal*. 2005;5:490-5.
- Das S, Das AK, Murphy RA, Punwani IC, Nasution MP, Kinghorn AD. Evaluation of the cariogenic potential of the intense natural sweeteners stevioside and rebaudioside A. // *Caries Res*. 1992;26(5):363-6.
- de Oliveira BH, Packer JF, Chimelli M, de Jesus DA. Enzymatic modification of stevioside by cell-free extract of *Gibberella fujikuroi*. // *J Biotechnol*. 2007;131(1):92-6.
- Dyrskog SE, Jeppesen PB, Chen J, Christensen LP, Hermansen K. The diterpene glycoside, rebaudioside A, does not improve glycaemic control or affect blood pressure after eight weeks treatment in the Goto-Kakizaki rat. // *Rev Diabet Stud*. 2005;2(2):84-91.
- Dyrskog SE, Jeppesen PB, Colombo M, Abudula R, Hermansen K. Preventive effects of a soy-based diet supplemented with stevioside on the development of the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Zucker diabetic fatty rats. // *Metabolism*. 2005;54(9):1181-8.
- Ferreira CM, Handro W. Micropropagation of *Stevia rebaudiana* Through Leaf Explants from Adult Plants. // *Planta Med*. 1988;54(2):157-60.
- Ferreira EB, de Assis Rocha Neves F, da Costa MA, do Prado WA, de Araújo Funari Ferri L, Bazotte RB, Ferri LA, Alves-Do-Prado W, Yamada SS, Gazola S, Batista MR, Bazotte RB. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. // *Phytother Res*. 2006;20(9):732-6.
- Flores HE, Dai Y, Cuello JL, Maldonado-Mendoza IE, Loyola-Vargas VM. Green Roots: Photosynthesis and Photoautotrophy in an Underground Plant Organ. // *Plant Physiol*. 1993;101(2):363-371.
- Fujita SI, Taka K, Fujita Y. Miscellaneous contributions to the essential oils of the plants from various territories. XLI. On the components of the essential oil of *Stevia rebaudiana* Bertoni (author's transl) // *Yakugaku Zasshi*. 1977;97(6):692-4.
- Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, Haneda M, Kieffer TJ. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(3):E473-9.
- Gardana C, Simonetti P, Canzi E, Zanchi R, Pietta P. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* extracts by human microflora. // *J Agric Food Chem*. 2003;51(22):6618-22.
- Geuns JM. Stevioside. // *Phytochemistry*. 2003;64(5):913-21.
- Ghanta S, Banerjee A, Poddar A, Chattopadhyay S. Oxidative DNA damage preventive activity and antioxidant potential of *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni, a natural sweetener. // *J Agric Food Chem*. 2007;55(26):10962-7.
- Gil RR, Gayathri C, Tsarevsky NV, Matyjaszewski K. Stretched poly(methyl methacrylate) gel aligns small organic molecules in chloroform. stereochemical analysis and diastereotopic proton NMR assignment in ludartin using residual dipolar couplings and 3J coupling constant analysis. // *J Org Chem*. 2008;73(3):840-8.
- Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. // *Metabolism*. 2004;53(1):73-6.
- Handro W, Hell KG, Kerbauy GB. Tissue culture of *Stevia rebaudiana*, a sweetening plant. // *Planta Med*. 1977;32(2):115-7.
- Hansen EH, Osmani SA, Kristensen C, Møller BL, Hansen J. Substrate specificities of family 1 UGTs gained by domain swapping. // *Phytochemistry*. 2009;70(4):473-82.
- Hirata K, Shimamura Y, Suzuki K, Sadamasu Y, Ito K. Method of component assay of alpha-glycosyltransferase-treated stevia (enzymatically modified stevia) products using enzymatic hydrolysis. // *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2005;46(6):263-9.
- Hsieh MH, Chan P, Sue YM, Liu JC, Liang TH, Huang TY, Tomlinson B, Chow MS, Kao PF, Chen YJ. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: a two-year, randomized, placebo-controlled study. // *Clin Ther*. 2003;25(11):2797-808.
- Hsu YH, Liu JC, Kao PF, Lee CN, Chen YJ, Hsieh MH, Chan P. Antihypertensive effect of stevioside in different strains of hypertensive rats. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2002;65(1):1-6.
- Hübler MO, Bracht A, Kelmer-Bracht AM. Influence of stevioside on hepatic glycogen levels in fasted rats. // *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1994;84(1):111-8.
- Humphrey TV, Richman AS, Menassa R, Brandle JE. Spatial organisation of four enzymes from *Stevia rebaudiana* that are involved in steviol glycoside synthesis. // *Plant Mol Biol*. 2006;61(1-2):47-62.
- Ishii EL, Bracht A. Stevioside, the sweet glycoside of *Stevia rebaudiana*, inhibits the action of atracyloside in the isolated perfused rat liver. // *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1986;53(1):79-91.
- Ishii-Iwamoto EL, Bracht A. Stevioside is not metabolized in the isolated perfused rat liver. // *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1995;87(2):167-75.
- Ishikawa H, Kitahata S, Ohtani K, Tanaka O. Transfructosylation of rebaudioside A (a sweet glycoside of *Stevia* leaves) with Microbacterium beta-fructofuranosidase. // *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1991; 39(8):2043-5.
- Jackson AU, Tata A, Wu C, Perry RH, Haas C, West L, Cooks RG. Direct analysis of *Stevia* leaves for diterpene glycosides by desorption electrospray ionization mass spectrometry. // *Analyst*. 2009; 134(5):867-74.
- Jaitak V, Bikram Singh B, Kaul VK. An efficient microwave-assisted extraction process of stevioside and rebaudioside-A from *Stevia rebaudiana* (Bertoni). // *Phytochem Anal*. 2009;20(3):240-5.
- Jaitak V, Gupta AP, Kaul VK, Ahuja PS. Validated high-performance thin-layer chromatography method for steviol glycosides in *Stevia rebaudiana*. // *J Pharm Biomed Anal*. 2008;47(4-5):790-4.
- Jakinovich W Jr, Moon C, Choi YH, Kinghorn AD. Evaluation of plant extracts for sweetness using the Mongolian gerbil. // *J Nat Prod*. 1990;53(1):190-5.
- Jeppesen PB, Gregersen S, Alstrup KK, Hermansen K. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. // *Phytomedicine*. 2002;9(1):9-14.
- Jeppesen PB, Gregersen S, Poulsen CR, Hermansen K. Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive K⁺-channel activity. // *Metabolism*. 2000;49(2):208-14.

- Jeppesen PB, Gregersen S, Rolfsen SE, Jepsen M, Colombo M, Agger A, Xiao J, Kruhøffer M, Orntoft T, Hermansen K. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat. // *Metabolism*. 2003;52(3):372-8.
- Jumpatong K, Phutdhawong W, Buddhasukh D. Dechlorophyllation by electrocoagulation. // *Molecules*. 2006;11(2):156-62.
- Kasai R, Yamaguchi H, Tanaka O. High-performance liquid chromatography of glycosides on a new type of hydroxyapatite column. // *J Chromatogr*. 1987;407:205-10.
- Kawano T, Simxes LC. Effect of *Stevia rebaudiana* in *Biomphalaria glabrata* // *Rev Bras Biol*. 1986;46(3):555-62. Portuguese. No abstract available.
- Kelmer Bracht A, Alvarez M, Bracht A. Effects of *Stevia rebaudiana* natural products on rat liver mitochondria. // *Biochem Pharmacol*. 1985;34(6):873-82.
- Keyler DE, Baker JL, Lee DY, Overstreet DH, Boucher TA, Lenz SK. Toxicity study of an antidiabetic Chinese herbal mixture in rats: NPI-028. // *J Altern Complement Med*. 2002;8(2):175-83.
- Kim KK, Sawa Y, Shibata H. Hydroxylation of ent-kaurenoic acid to steviol in *Stevia rebaudiana* Bertoni--purification and partial characterization of the enzyme. // *Arch Biochem Biophys*. 1996;332(2):223-30.
- Kinghorn AD, Soejarto DD, Nanayakkara NP, Compadre CM, Makapugay HC, Hovanec-Brown JM, Medon PJ, Kamath SK. A phytochemical screening procedure for sweet ent-kaurene glycosides in the genus *Stevia*. // *J Nat Prod*. 1984;47(3):439-44.
- Klongpanichpak S, Temcharoen P, Toskulkae C, Apibal S, Glinsukon T. Lack of mutagenicity of stevioside and steviol in *Salmonella typhimurium* TA 98 and TA 100. // *J Med Assoc Thai*. 1997;80 Suppl 1:S121-8.
- Kochikian VT, Markosian AA, Abelian LA, Balaian AM, Abelian VA. Combined enzymatic modification of stevioside and rebaudioside A // *Prilj Biokhim Mikrobiol*. 2006;42(1):37-43.
- Kolb N, Herrera JL, Ferreyra DJ, Uliana RF. Analysis of sweet diterpene glycosides from *Stevia rebaudiana*: improved HPLC method. // *J Agric Food Chem*. 2001;49(10):4538-41.
- Koyama E, Kitazawa K, Ohori Y, Izawa O, Kakegawa K, Fujino A, Ui M. In vitro metabolism of the glycosidic sweeteners, stevia mixture and enzymatically modified stevia in human intestinal microflora. // *Food Chem Toxicol*. 2003;41(3):359-74.
- Koyama E, Sakai N, Ohori Y, Kitazawa K, Izawa O, Kakegawa K, Fujino A, Ui M. Absorption and metabolism of glycosidic sweeteners of stevia mixture and their aglycone, steviol, in rats and humans. // *Food Chem Toxicol*. 2003;41(6):875-83.
- Lailerd N, Saengsirisuwan V, Slomiger JA, Toskulkae C, Henriksen EJ. Effects of stevioside on glucose transport activity in insulin-sensitive and insulin-resistant rat skeletal muscle. // *Metabolism*. 2004;53(1):101-7.
- Lee CN, Wong KL, Liu JC, Chen YJ, Cheng JT, Chan P. Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce antihypertension. // *Planta Med*. 2001;67(9):796-9.
- Liu JC, Kao PK, Chan P, Hsu YH, Hou CC, Lien GS, Hsieh MH, Chen YJ, Cheng JT. Mechanism of the antihypertensive effect of stevioside in anesthetized dogs. // *Pharmacology*. 2003;67(1):14-20.
- Ma LB, Zhang DB, Chen L, Chen MC. Molecular cloning and characterization of *Stevia rebaudiana* UDP-glucosyltransferase. // *Shi Yan Sheng Wu Xue Bao*. 2003;36(2):123-9.
- Maki KC, Curry LL, Carakostas MC, Tarka SM, Reeves MS, Farmer MV, McKenney JM, Toth PD, Schwartz SL, Lubin BC, Dicklin MR, Boileau AC, Bisognano JD. The hemodynamic effects of rebaudioside A in healthy adults with normal and low-normal blood pressure. // *Food Chem Toxicol*. 2008;46 Suppl 7:S40-6.
- Martinez-Vazquez M, Cardenas J, Godoy L, Martinez-Bahena M, Miranda R, Salm n M. Oxidative transformations of guaia-1(10)-en-12,8-olides into xanthanoides // *J Nat Prod*. 1999;62(6):920-2.
- Mata R, Rodriguez V, Pereda-Miranda R, Kanaed N, Kinghorn AD. Stevisalioside A, a novel bitter-tasting ent-atisege glycoside from the roots of *Stevia salicifolia*. // *J Nat Prod*. 1992;55(5):660-6.
- Matsui M, Matsui K, Kawasaki Y, Oda Y, Noguchi T, Kitagawa Y, Sawada M, Hayashi M, Nohmi T, Yoshihira K, Ishidate M Jr, Sofuni T. Evaluation of the genotoxicity of stevioside and steviol using six in vitro and one in vivo mutagenicity assays. // *Mutagenesis*. 1996;11(6):573-9.
- Matsukubo T, Takazoe I. Sucrose substitutes and their role in caries prevention. // *Int Dent J*. 2006;56(3):119-30.
- Mauri P, Catalano G, Gardana C, Pietta P. Analysis of *Stevia* glycosides by capillary electrophoresis. // *Electrophoresis*. 1996;17(2):367-71.
- Mazzei Planas G, Kuč J. Contraceptive properties of *Stevia rebaudiana*. // *Science*. 1968;162(857):1007.
- McGarvey BD, Attygalle AB, Starratt AN, Xiang B, Schroeder FC, Brandle JE, Meinwald J. New non-glycosidic diterpenes from the leaves of *Stevia rebaudiana*. // *J Nat Prod*. 2003;66(10):1395-8.
- Meléndez-Rodríguez M, Cerda-García-Rojas CM, Joseph-Nathan P, Quiroga, prenospane, and patzcurane skeletons obtained by photochemically induced molecular rearrangements of longipinene derivatives. // *J Nat Prod*. 2002;65(10):1398-411.
- Melis MS, Rocha ST, Augusto A. Steviol effect, a glycoside of *Stevia rebaudiana*, on glucose clearances in rats. // *Braz J Biol*. 2009;69(2):371-4.
- Melis MS, Sainati AR. Effect of calcium and verapamil on renal function of rats during treatment with stevioside. // *J Ethnopharmacol*. 1993;33(3):257-62.
- Melis MS. A crude extract of *Stevia rebaudiana* increases the renal plasma flow of normal and hypertensive rats. // *Braz J Med Biol Res*. 1996;29(5):669-75.
- Melis MS. Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* in rats: renal effects. // *J Ethnopharmacol*. 1995;47(3):129-34.
- Melis MS. Effect of crude extract of *Stevia rebaudiana* on renal water and electrolytes excretion. // *Phytomedicine*. 1999;6(4):247-50.
- Melis MS. Effects of chronic administration of *Stevia rebaudiana* on fertility in rats. // *J Ethnopharmacol*. 1999;67(2):157-61.
- Melis MS. Renal excretion of stevioside in rats. // *J Nat Prod*. 1992;55(5):688-90.
- Melis MS. Stevioside effect on renal function of normal and hypertensive rats. // *J Ethnopharmacol*. 1992; 36(3):213-7.
- Minne VJ, Compennolle F, Toppet S, Geuns JM. Steviol quantification at the picomole level by high-performance liquid chromatog-

- raphy. // *J Agric Food Chem.* 2004;52(9):2445-9.
- Mitsuhashi H, Ueno J, Sumita T. Studies on the cultivation of *Stevia rebaudiana* Bertoni. Determination of stevioside. II. // *Yakugaku Zasshi.* 1975;95(12):1501-3.
- Mitsuhashi H, Ueno J, Sumita T. Studies on the cultivation of *Stevia rebaudiana* Bertoni. Determination of stevioside // *Yakugaku Zasshi.* 1975;95(1):127-30.
- Miyagawa H, Fujioka N, Kohda H, Yamasaki K, Taniguchi K, Tanaka R. Studies on the Tissue Culture of *Stevia rebaudiana* and Its Components; (II). Induction of Shoot Primordia. // *Planta Med.* 1986;52(4):321-3.
- Miyazaki Y, Watanabe H, Watanabe T. Studies on the cultivation of *Stevia rebaudiana* Bertoni. III. Yield and stevioside content of 2-year-old plants (author's transl) // *Eisei Shikengo Hokoku.* 1978;(96):86-9.
- Mizushima Y, Akihisa T, Ukiya M, Hamasaki Y, Murakami-Nakai C, Kuriyama I, Takeuchi T, Sugawara F, Yoshida H. Structural analysis of isosteviol and related compounds as DNA polymerase and DNA topoisomerase inhibitors. // *Life Sci.* 2005;77(17):2127-40.
- Morris HJ. *Stevia* adds sweetness, but don't call it a sweetener. // *US News World Rep.* 2001;131(5):50.
- Nepovim A, Vanek T. In vitro propagation of *Stevia rebaudiana* plants using multiple shoot culture. // *Planta Med.* 1998;64(8):775-6.
- Nikiforov AI, Eapen AK. A 90-day oral (dietary) toxicity study of rebaudioside A in Sprague-Dawley rats. // *Int J Toxicol.* 2008;27(1):65-80.
- Nunes AP, Ferreira-Machado SC, Nunes RM, Dantas FJ, De Mattos JC, Caldeira-de-Araújo A. Analysis of genotoxic potentiality of stevioside by comet assay. // *Food Chem Toxicol.* 2007;45(4):662-6.
- Oliveira-Filho RM, Uehara OA, Minetti CA, Valle LB. Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni in rats: endocrine effects. // *Gen Pharmacol.* 1989;20(2):187-91.
- Pezzuto JM, Compadre CM, Swanson SM, Nanayakkara D, Kinghorn AD. Metabolically activated steviol, the aglycone of stevioside, is mutagenic. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(8):2478-82.
- Pezzuto JM, Nanayakkara NP, Compadre CM, Swanson SM, Kinghorn AD, Guenther TM, Sparmins VL, Lam LK. Characterization of bacterial mutagenicity mediated by 13-hydroxy-ent-kaurenoic acid (steviol) and several structurally-related derivatives and evaluation of potential to induce glutathione S-transferase in mice. // *Mutat Res.* 1986;169(3):93-103.
- Pierce KM, Hope JL, Hoggard JC, Synovec RE. A principal component analysis based method to discover chemical differences in comprehensive two-dimensional gas chromatography with time-of-flight mass spectrometry (GCxGC-TOFMS) separations of metabolites in plant samples. // *Talanta.* 2006;70(4):797-804.
- Pinheiro CE, de Oliveira SS, da Silva SM, Poletto MI, Pinheiro CF. Effect of guaraná and *Stevia rebaudiana* Bertoni (leaves) extracts, and stevioside, on the fermentation and synthesis of extracellular insoluble polysaccharides of dental plaque // *Rev Odontol Univ Sao Paulo.* 1987;1(4):9-13. Portuguese. No abstract available.
- Planas GM, Kucacutic J. Contraceptive Properties of *Stevia rebaudiana*. // *Science.* 1968;162(3857):1007.
- Pól J, Hohnová B, Hyötyläinen T. Characterisation of *Stevia rebaudiana* by comprehensive two-dimensional liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry. // *J Chromatogr A.* 2007;1150(1-2):85-92.
- Pól J, Varadová Ostrá E, Karásek P, Roth M, Benesová K, Kotlarřková P, Čáslavský J. Comparison of two different solvents employed for pressurised fluid extraction of stevioside from *Stevia rebaudiana*: methanol versus water. // *Anal Bioanal Chem.* 2007;388(8):1847-57.
- Prakash I, Dubois GE, Clos JF, Wilkens KL, Fosdick LE. Development of rebiana, a natural, non-caloric sweetener. // *Food Chem Toxicol.* 2008;46 Suppl 7:S75-82.
- Raskovic A, Gavrilovic M, Jakovljevic V, Sabo J. Glucose concentration in the blood of intact and alloxan-treated mice after pre-treatment with commercial preparations of *Stevia rebaudiana* (Bertoni). // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2004 ;29(2):87-90.
- Raskovic A, Jakovljevic V, Mikov M, Gavrilovic M. Joint effect of commercial preparations of *Stevia rebaudiana* Bertoni and sodium monoketocholate on glycemia in mice. // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2004;29(2):83-6.
- Richman A, Swanson A, Humphrey T, Chapman R, McCarvey B, Pocs R, Brandle J. Functional genomics uncovers three gluco-syltransferases involved in the synthesis of the major sweet glucosides of *Stevia rebaudiana*. // *Plant J.* 2005;41(1):56-67.
- Richman AS, Gijzen M, Starratt AN, Yang Z, Brandle JE. Diterpene synthesis in *Stevia rebaudiana*: recruitment and up-regulation of key enzymes from the gibberellin biosynthetic pathway. // *Plant J.* 1999;19(4):411-21.
- Rojas-Pérez RE, Cedillo-Portugal E, Joseph-Nathan P, Burgueño-Tapia E. A new longipinene diester from *Stevia monardifolia* Kunth. // *Nat Prod Commun.* 20094(6):757-62.
- Román LU, Cambrón JI, del Río RE, Hernández JD, Cerda-García-Rojas CM, Joseph-Nathan P. Grindelane diterpenoids from *Stevia subpubescens*. // *J Nat Prod.* 2000;63(2):226-9.
- Román LU, Guerra-Ramírez D, Morán G, Martínez I, Hernández JD, Cerda-García-Rojas CM, Torres-Valencia JM, Joseph-Nathan P. First seco-C oleaneans from nature. // *Org Lett.* 2004;6(2):173-6.
- Saenphet K, Aritajāt S, Saenphet S, Manosroi J, Manosroi A. Safety evaluation of aqueous extracts from *Aegle marmelos* and *Stevia rebaudiana* on reproduction of female rats. // *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2006;37 Suppl 3:203-5.
- Sánchez-Areola E, Cerda-García-Rojas CM, Román LU, Hernández JD, Joseph-Nathan P. Longipinane derivatives from *Stevia connata*. // *J Nat Prod.* 2000;63(1):12-5.
- Schwartzman JB, Krimer DB, Moreno Azorero R. Cytological effects of some medicinal plants used in the control of fertility. // *Experientia.* 1977;33(5):663-5.
- Sehar I, Kaul A, Bani S, Pal HC, Saxena AK. Immune up regulatory response of a non-caloric natural sweetener, stevioside. // *Chem Biol Interact.* 2008;173(2):115-21.
- Sekihashi K, Saitoh H, Sasaki Y. Genotoxicity studies of stevia extract and steviol by the comet assay // *J Toxicol Sci.* 2002;27 Suppl 1:1-8.

- Shibata H, Sawa Y, Oka T, Sonoke S, Kim KK, Yoshioka M. Steviol and steviol-glycoside: glucosyltransferase activities in *Stevia rebaudiana* Bertoni--purification and partial characterization. // *Arch Biochem Biophys.* 1995;32(2):390-6.
- Shibata H, Sonoke S, Ochiai H, Nishihashi H, Yamada M. Glucosylation of Steviol and Steviol-Glucosides in Extracts from *Stevia rebaudiana* Bertoni. // *Plant Physiol.* 1991;95(4):152-156.
- Shibuya M, Sagara A, Saitoh A, Kushiro T, Ebizuka Y. Biosynthesis of baccharis oxide, a triterpene with a 3,10-oxide bridge in the A-ring. // *Org Lett.* 2008;10(21):5071-4.
- Shiozaki K, Fujii A, Nakano T, Yamaguchi T, Sato M. Inhibitory effects of hot water extract of the *Stevia* stem on the contractile response of the smooth muscle of the guinea pig ileum. // *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006;70(2):489-94.
- Shukla S, Mehta A, Bajpai VK, Shukla S. *In vitro* antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic leaf extract of *Stevia rebaudiana* Bert. // *Food Chem Toxicol.* 2009;47(9):2338-43.
- Smolar VI, Karpilovskia ED, Salif NS, Tsapko EV, Lavrushenko LF, Gulich MP, Kryshevich LP, Grigorenko SN. Effect of a new sweetening agent from *Stevia rebaudiana* on animals // *Vopr Pitan.* 1992;(1):60-3.
- Soejarto DD, Kinghorn AD, Farnsworth NR. Potential sweetening agents of plant origin. III. Organoleptic evaluation of *Stevia* leaf herbarium samples for sweetness. // *J Nat Prod.* 1982;45(5):590-99.
- Srimarong C, Chatsudhipong V, Aslamkhan AG, Pritchard JB. Transport of the natural sweetener stevioside and its aglycone by human organic anion transporter (hOAT1; SLC22A6) and hOAT3 (SLC22A8). // *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313(2):621-8.
- Starratt AN, Kirby CW, Pocs R, Brandle JE. Rebaudioside F, a diterpene glycoside from *Stevia rebaudiana*. // *Phytochemistry.* 2002;59(4):367-70.
- Strother JL, Panero JL. Chromosome studies: Mexican Compositae. // *Am J Bot.* 2001;88(3):499-502.
- Suttajit M, Vinitketkaumneen U, Meevatee U, Buddhasukh D. Mutagenicity and human chromosomal effect of stevioside, a sweetener from *Stevia rebaudiana* Bertoni. // *Environ Health Perspect.* 1993;101 Suppl 3:53-6.
- Takahashi K, Matsuda M, Ohashi K, Taniguchi K, Nakagomi O, Abe Y, Mori S, Sato N, Okutani K, Shigeta S. Analysis of anti-rotavirus activity of extract from *Stevia rebaudiana*. // *Antiviral Res.* 2001;49(1):15-24.
- Teo CC, Tan SN, Yong JW, Hew CS, Ong ES. Validation of green-solvent extraction combined with chromatographic chemical fingerprint to evaluate quality of *Stevia rebaudiana* Bertoni. // *J Sep Sci.* 2009;32(4):613-22.
- Terai T, Ren H, Mori G, Yamaguchi Y, Hayashi T. Mutagenicity of steviol and its oxidative derivatives in *Salmonella typhimurium* TM677. // *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2002;50(7):1007-10.
- Tomita T, Sato N, Arai T, Shiraishi H, Sato M, Takeuchi M, Kamio Y. Bactericidal activity of a fermented hot-water extract from *Stevia rebaudiana* Bertoni towards enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and other food-borne pathogenic bacteria. // *Microbiol Immunol.* 1997;41(12):1005-9.
- Upreti M, Clos JF, Somayajula KV, Milanowski DJ, Mocek U, Dubois GE, Prakash I. Gas-phase intramolecular elimination reaction studies of steviol glycosides in positive electrospray and tandem mass spectrometry. // *Eur J Mass Spectrom (Chichester, Eng).* 2009;15(1):11-21.
- Voland A. Here comes the controversial new sugar substitute stevia. Soon it could sweeten foods from yogurt to diet soda. // *US News World Rep.* 2008;145(6):90.
- White JR Jr, Kramer J, Campbell RK, Bernstein R. Oral use of a topical preparation containing an extract of *Stevia rebaudiana* and the chrysanthemum flower in the management of hyperglycemia. // *Diabetes Care.* 1994 ;17(8):940.
- Williams LD, Burdock GA. Genotoxicity studies on a high-purity rebaudioside A preparation. // *Food Chem Toxicol.* 2009;47(8):1831-6.
- Wong KL, Chan P, Yang HY, Hsu FL, Liu IM, Cheng YW, Cheng JT. Isosteviol acts on potassium channels to relax isolated aortic strips of Wistar rat. // *Life Sci.* 2004 ;74(19):2379-87.
- Wong KL, Lin JW, Liu JC, Yang HY, Kao PF, Chen CH, Loh SH, Chiu WT, Cheng TH, Lin JG, Hong HJ. Antiproliferative effect of isosteviol on angiotensin-II-treated rat aortic smooth muscle cells. // *Pharmacology.* 2006;76(4):163-9.
- Wong KL, Yang HY, Chan P, Cheng TH, Liu JC, Hsu FL, Liu IM, Cheng YW, Cheng JT. Isosteviol as a potassium channel opener to lower intracellular calcium concentrations in cultured aortic smooth muscle cells. // *Planta Med.* 2004;70(2):108-12.
- Xiong LY, Xu JS, Hong FX, Chen MC. Effects of salinity stress on cytosolic calcium in *Stevia rebaudiana* Bertoni cells. // *Shi Yan Sheng Wu Xue Bao.* 2002;35(2):151-4.
- Xu D, Du W, Zhao L, Davey AK, Wang J. The neuroprotective effects of isosteviol against focal cerebral ischemia injury induced by middle cerebral artery occlusion in rats. // *Planta Med.* 2008;74(8):816-21.
- Yamamoto NS, Kelmer Bracht AM, Ishii EL, Kimmelmeyer FS, Alvarez M, Bracht A. Effect of steviol and its structural analogues on glucose production and oxygen uptake in rat renal tubules. // *Experientia.* 1985;41(1):55-7.
- Yasukawa K, Kitanaka S, Seo S. Inhibitory effect of stevioside on tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin. // *Biol Pharm Bull.* 2002;25(11):1488-90.
- Yodyingyud V, Bunyawong S. Effect of stevioside on growth and reproduction. // *Hum Reprod.* 1991;6(1):158-65.

Противодиабетическое действие

- Abudula R, Jeppesen PB, Rolfsen SE, Xiao J, Hermansen K. Rebaudioside A potently stimulates insulin secretion from isolated mouse islets: studies on the dose-, glucose-, and calcium-dependency. // *Metabolism.* 2004;53(10):1378-81.
- Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, Rojas V. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. // *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008;51(1):37-41.
- Chang JC, Wu MC, Liu IM, Cheng JT. Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. // *Horm Metab Res.* 2005;37(10):610-6.
- Chen J, Jeppesen PB, Nordentoft I, Hermansen K. Stevioside counteracts the glyburide-induced desensitization of the pancreatic

beta-cell function in mice: studies in vitro. // *Metabolism*. 2006;55(12):1674-80.

Chen TH, Chen SC, Chan P, Chu YL, Yang HY, Cheng JT. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. // *Planta Med*. 2005;71(2):108-13.

Dyrskog SE, Jeppesen PB, Chen J, Christensen LP, Hermansen K. The diterpene glycoside, rebaudioside A, does not improve glycaemic control or affect blood pressure after eight weeks treatment in the Goto-Kakizaki rat. // *Rev Diabet Stud*. 2005;2(2):84-91.

Dyrskog SE, Jeppesen PB, Colombo M, Abudula R, Hermansen K. Preventive effects of a soy-based diet supplemented with stevioside on the development of the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Zucker diabetic fatty rats. // *Metabolism*. 2005;54(9):1181-8.

Ferreira EB, de Assis Rocha Neves F, da Costa MA, do Prado WA, de Araújo Funari Ferri L, Bazotte RB. Comparative effects of *Stevia rebaudiana* leaves and stevioside on glycaemia and hepatic gluconeogenesis. // *Planta Med*. 2006;72(8):691-6.

Fujita Y, Wideman RD, Speck M, Asadi A, King DS, Webber TD, Haneda M, Kieffer TJ. Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(3):E473-9.

Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. // *Metabolism*. 2004;53(1):73-6.

Jeppesen PB, Gregersen S, Alstrup KK, Hermansen K. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. // *Phytomedicine*. 2002;9(1):9-14.

Jeppesen PB, Gregersen S, Poulsen CR, Hermansen K. Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive K⁺-channel activity. // *Metabolism*. 2000;49(2):208-14.

Jeppesen PB, Gregersen S, Rølfesen SE, Jepsen M, Colombo M, Agger A, Xiao J, Kruhoffer M, Ormtoft T, Hermansen K. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat. // *Metabolism*. 2003;52(3):372-8.

Lailerd N, Saengsrisuwan V, Sloniger JA, Toskulkao C, Henriksen EJ. Effects of stevioside on glucose transport activity in insulin-sensitive and insulin-resistant rat skeletal muscle. // *Metabolism*. 2004;53(1):101-7.

Raskovic A, Gavrilovic M, Jakovljevic V, Sabo J. Glucose concentration in the blood of intact and alloxan-treated mice after pre-treatment with commercial preparations of *Stevia rebaudiana* (Bertoni). // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2004;29(2):87-90.

Raskovic A, Gavrilovic M, Jakovljevic V, Sabo J. Glucose concentration in the blood of intact and alloxan-treated mice after pre-treatment with commercial preparations of *Stevia rebaudiana* (Bertoni). // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2004;29(2):87-90.

Антигипертензивное действие.

Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, Rojas V. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. // *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;51(1):37-41.

Chan P, Tomlinson B, Chen YJ, Liu JC, Hsieh MH, Cheng JT. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. // *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50(3):215-20.

Chatsudhipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweetness. // *Pharmacol Ther*. 2009;121(1):41-54.

Dyrskog SE, Jeppesen PB, Colombo M, Abudula R, Hermansen K. Preventive effects of a soy-based diet supplemented with stevioside on the development of the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Zucker diabetic fatty rats. // *Metabolism*. 2005;54(9):1181-8.

Ferri LA, Alves-Do-Prado W, Yamada SS, Gazola S, Batista MR, Bazotte RB. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. // *Phytother Res*. 2006;20(9):732-6.

Hsieh MH, Chan P, Sue YM, Liu JC, Liang TH, Huang TY, Tomlinson B, Chow MS, Kao PF, Chen YJ. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: a two-year, randomized, placebo-controlled study. // *Clin Ther*. 2003;25(11):2797-808.

Hsu YH, Liu JC, Kao PF, Lee CN, Chen YJ, Hsieh MH, Chan P. Antihypertensive effect of stevioside in different strains of hypertensive rats. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2002;65(1):1-6.

Lee CN, Wong KL, Liu JC, Chen YJ, Cheng JT, Chan P. Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce antihypertension. // *Planta Med*. 2001;67(9):796-9.

Liu JC, Kao PK, Chan P, Hsu YH, Hou CC, Lien GS, Hsieh MH, Chen YJ, Cheng JT. Mechanism of the antihypertensive effect of stevioside in anesthetized dogs. // *Pharmacology*. 2003;67(1):14-20.

Melis MS. A crude extract of *Stevia rebaudiana* increases the renal plasma flow of normal and hypertensive rats. // *Braz J Med Biol Res*. 1996;29(5):669-75.

Melis MS. Stevioside effect on renal function of normal and hypertensive rats. // *J Ethnopharmacol*. 1992;36(3):213-7.

Sehar I, Kaul A, Bani S, Pal HC, Saxena AK. Immune up regulatory response of a non-caloric natural sweetener, stevioside. // *Chem Biol Interact*. 2008;173(2):115-21.



ТОВ «Стевіясан», 02152, м. Київ, вул. Бучми 5-А,
т/ф.: (044) 553-79-06, www.steviasun.com.ua
Безкоштовна гаряча лінія 0 800 50 70 03