



Соколов Ф.С., Гуревич К.Г., Крихели Н.И., Заборовский А.В., Глиненко В.М.

Ксилит: производство, метаболизм и безопасность применения (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Москва, Россия

В обзорной статье представлена информация о распространённом сахарозаменителе ксилите. Рассмотрены методы получения и очистки, метаболизм в организме и практическое применение в медицине и других отраслях. Учитывая некоторое предубеждение, с которым относятся к ксилиту в нашей стране, безопасность применения и невысокую распространённость, авторы рассмотрели актуальность применения его в медицине и смежных отраслях, эффективность использования в качестве одной из мер профилактики заболевания кариесом зубов.

Поиск литературы (выборочный, аналитико-синтетический, типологический) осуществлён по базам данных Scopus, CyberLeninka, PubMed.

Ксилит представляет собой многоатомный сахарный спирт, содержится в небольших количествах во фруктах и овощах. Для промышленного производства ксилит может быть получен химическими и биотехнологическими методами. Химическое производство является финансово затратным в основном из-за сложного процесса очистки продукта. В биотехнологическом производстве используется сельскохозяйственное и растительное сырьё, что позволяет снизить себестоимость продукции и её энергоёмкость. Безопасность ксилита хорошо изучена международным сообществом с конца 70-х годов XX века, многочисленные исследования подтверждают безопасность его применения и служат основанием для включения в рекомендации ВОЗ.

Заключение. Ксилит используется в пищевой промышленности (диетическая и кондитерская продукция, жевательная резинка), фармацевтической отрасли (свойства ксилита актуальны при производстве назальных спреев, сиропов, в сочетании с другими лекарственными средствами), а также в стоматологии благодаря его противокариозному эффекту, подавлению роста патогенной микрофлоры полости рта и участию в реминерализации твёрдых тканей зуба. Кроме того, ксилит активно применяют в качестве сахарозаменителя больные сахарным диабетом.

Ключевые слова: ксилит; производство; влияние на состояние здоровья; безопасность применения; метаболизм; стоматология

Для цитирования: Соколов Ф.С., Гуревич К.Г., Крихели Н.И., Заборовский А.В., Глиненко В.М. Ксилит: производство, метаболизм и безопасность применения (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2023; 102(1): 77–81. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-1-77-81> <https://elibrary.ru/nxhhjs>

Для корреспонденции: Соколов Филипп Сергеевич, аспирант кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва. E-mail: phlppsokolov@gmail.com

Участие авторов: Соколов Ф.С. – сбор и обработка материала, написание текста; Гуревич К.Г., Крихели Н.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Заборовский А.В. – концепция и дизайн исследования; Глиненко В.М. – редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 11.08.2022 / Принята к печати: 08.12.2022 / Опубликована: 15.02.2023

Filipp S. Sokolov, Konstantin G. Gurevich, Natella I. Kriheli, Andrey V. Zaborovskiy, Viktor M. Glinenko

Xylitol: production, metabolism and safety of use (literature review)

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 127473, Russian Federation

The review article provides information on a common sweetener – xylitol, ranging from methods of production and purification, to metabolism in the body and practical applications in medicine and other industries. Considering some prejudice with which xylitol is treated in the Russian Federation, safety of use and low prevalence, it was decided to consider the relevance of use in medicine and related industries, affecting the effectiveness of use as one of the preventive measures in diseases of dental caries.

Literature search: according to the Scopus, CyberLeninka, PubMed databases, selective, analytical-synthetic, typological.

Xylitol is a polyhydric sugar alcohol; it is found in small amounts in fruits and vegetables. For industrial production, xylitol can be obtained by chemical and biotechnological methods. Chemical production is financially costly mainly due to the complex product purification process. In biotechnological production, agricultural and vegetable raw materials are used as raw materials, which makes it possible to reduce the cost of production and its energy intensity. The safety of xylitol has been well studied by the international community since the late 70s and it is included in various WHO recommendations, numerous studies confirm the safety of use during the metabolic processes of the body.

Conclusion. Xylitol is used in at least three industries, namely in food (dietary, confectionery, chewing gum), pharmaceutical (xylitol properties are relevant in the production of nasal sprays, syrups, in combination with other medicines) and in dentistry due to its anti-caries effect, suppression growth of pathogenic microflora of the oral cavity and participation in the remineralization of hard tissues of the tooth. In addition, it is actively used among diabetics.

Keywords: xylitol; production; health effects; safety issues; dentistry; metabolism

For citation: Sokolov F.S., Gurevich K.G., Kriheli N.I., Zaborovskiy A.V., Glinenko V.M. Xylitol: production, metabolism and safety of use (literature review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(1): 77–81. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-1-77-81> <https://elibrary.ru/nxhhjs> (In Russian)

For correspondence: Filipp S. Sokolov, MD, postgraduate student, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 127473, Russian Federation. E-mail: phlppsokolov@gmail.com

Information about the authors:

Sokolov F.S., <https://orcid.org/0000-0003-2813-6498>

Gurevich K.G., <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>

Kriheli N.I., <https://orcid.org/0000-0002-8035-0638>

Zaborovskiy A.V., <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>

Glinenko V.M., <https://orcid.org/0000-0001-5018-2648>

Contribution: Sokolov F.S. – collection and processing of material, writing the text; Kriheli N.I., Gurevich K.G. – the concept and design of the study, editing; Zaborovskiy A.V. – the concept and design of the study; Glinenko V.M. – editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: August 11, 2022 / Accepted: December 8, 2022 / Published: February 15, 2023

Введение

Ксилит был впервые синтезирован в 1890 г. в виде сиропа из букового дерева. Первооткрывателем был немецкий учёный Эмиль Фишер (*нем.* Hermann Emil Fischer), ставший лауреатом Нобелевской премии в 1902 г. Интерес к коммерциализации ксилита в качестве подсластителя появился во время Второй мировой войны из-за дефицита сахара. В качестве сырья широко использовалась берёзовая древесина, вследствие чего возникло название «берёзовый сахар», хотя ксилит может производиться из любого источника, богатого ксилозой [1].

Отчасти благодаря рекомендациям ВОЗ [2] во всём мире наблюдается увеличение спроса на ксилит, поскольку он обладает низкой калорийностью и противокариозным действием [3]. Его применение рекомендуется лицам с сахарным диабетом или находящимся на низкокалорийных диетах. Многие пищевые продукты и фармацевтические препараты имеют в своём составе ксилит [1]. За последние 40 лет производство ксилита увеличилось более чем в 40 раз. В 2016 г. мировой рынок ксилита был оценён в 725,9 млн долларов США, по прогнозам на 2022 г. примерная оценочная сумма составляет более 1 млрд долларов США.

Ксилит производится химическим путём, который включает четыре основных этапа:

- 1) получение ксилозы методом кислотного гидролиза;
- 2) очистка полученного гидролизата;
- 3) каталитическое гидрирование ксилозы;
- 4) очистка ксилита.

Производство сопровождается значительными энергозатратами, особенно на стадиях гидрирования и очистки итогового продукта [4].

Промышленное производство ксилита

Получение ксилозы методом кислотного гидролиза. Биоэтанол представляет собой продукт биопереработки растительного сырья и является альтернативой ископаемым видам топлива, которые увеличивают выбросы парниковых газов. Однако высокие производственные затраты препятствуют широкому распространению заводов по переработке такого вида топлива. Копродукция (совместное производство) биоэтанола и других побочных продуктов из отходов биомассы – эффективная стратегия повышения ценовой конкурентоспособности производства биоэтанола. Примером может служить совместное производство ксилозы, ксилулозы и ксилита в качестве побочных продуктов биопереработки [5]. В России была разработана методика безотходного получения ксилита из низкосортной древесины берёзы, при котором в полученном гидролизате содержится меньше глюкозы и больше ксилозы – источника ксилита [6].

Очистка полученного гидролизата. Гидролиз лигноцеллюлозы – это первая стадия процесса производства ксилита. На следующем этапе ксилозу очищают от гидролизата различными методами детоксикации. Фурфурол, уксусную кислоту и фенольные соединения удаляют из кислотных гидролизатов с помощью сорбентов и ионообменных смол [7].

Каталитическое гидрирование ксилозы. Гидрирование ксилозы проводят в присутствии никелевого катализатора Ренея или биологическим методом с использованием микроорганизмов и с этапом последующей очистки [8]. Для устранения ингибиторов роста микроорганизмов и повышения ферментативности гидролизата были разработаны химические, биологические и физические методы детоксикации. Эффективность процесса детоксикации во многом зависит от сырья, типа процесса и применяемых для этого микроорганизмов.

Очистка ксилита. Физический метод детоксикации включает вакуумное выпаривание, которое имеет ограниченные возможности и помогает свести к минимуму летучие токсичные соединения (уксусную кислоту, фурфурол, гидроксиметил-фурфурол). Метод вакуумного испарения

позволяет вывести более 90% этих соединений из продуктов промышленной переработки древесины, рисовой соломы и гемицеллюлозных гидролизатов сахарного тростника.

Применение активированного угля – ещё один метод очистки, широко применяемый ввиду своей низкой стоимости и высокой способности поглощать свободные жирные кислоты, пигменты, гексан и другие продукты окисления. Сравнительная оценка различных методов химической очистки продуктов промышленной переработки целлюлозы показывает, что анионообменные смолы также могут удалять значительную часть ингибиторов ферментации (фурфурол, уксусная кислота, фенольные соединения, гидроксиметил-фурфурол), а также альдегиды, алифатические соединения и различные кислоты из гидролизата. Однако стоимость применения анионообменных смол, как правило, выше, чем активированного угля [9].

Биологическая детоксикация осуществляется с помощью ферментов, выделенных из микроорганизмов, для этого часто применяются лакказы и пероксидазы. В качестве микробных колоний для очистки гидролизата часто применяют *Candida tropicalis* и *Saccharomyces cerevisiae*.

Таким образом, в настоящее время используются комплексные многоэтапные методики очистки полученного гидролизата от химических соединений, а также остаточных следов тяжёлых металлов. Недостаточная очистка ксилита в прошлом позволяла поднимать вопрос об онконастороженности в отношении данного соединения.

Возможности применения ксилита

Ксилит представляет собой полиол (сахарный спирт, или полиспирт), который легко растворяется в воде из-за пяти гидроксильных групп в своём составе, придающих ему большое сродство с водой. Также ксилит – самый сладкий из всех полиолов по органолептическим качествам, но обладающий наименьшим количеством калорий (2,5 ккал/г) и достаточно низким гликемическим индексом (ГИ). Для сравнения: у сахара калорийность составляет 4 ккал/г, а ГИ – примерно 60 [10].

Ранее в России существовали опасения, касающиеся применения ксилита, но современная доказательная база подтверждает безопасность его использования в различных отраслях. В 2007 г. Телегин В.А. с соавт. провели токсикометрическую экспертизу ксилита. Полученные данные позволяют отнести его к малотоксичным веществам (4-й класс опасности), которые не обладают кожно-раздражающими или аллергенными свойствами [11].

Одним из преимуществ применения ксилита является отсутствие резких изменений концентрации глюкозы в крови, характерных для сахарозы и глюкозы, что делает его оптимальным для лиц, страдающих диабетом. На фоне низкого гликемического ответа возникает эффект сытости, что также подходит при ограничении содержания углеводов в рационе. Особенно эффективно использование ксилита для снижения тяжести гипергликемии. Считается также, что замещение глюкозы ксилитом является адекватным способом энергетического обеспечения у онкологических пациентов [12, 13].

Применение средств гигиены полости рта, содержащих ксилит, детьми с онкологическими и гематологическими заболеваниями оказывало благоприятное влияние на состояние слизистой полости рта и твёрдых тканей зубов [14].

С начала 1970-х годов эффективность ксилита в профилактике кариеса широко изучалась и в настоящее время является общепризнанной. Исследованием, проведённым в Финляндии в 1970-х годах, было подтверждено снижение за двухлетний период на 85% заболеваемости кариесом взрослого населения при замене сахара на ксилит.

Профилактический эффект ксилита связан с тем, что кариесогенные микроорганизмы не могут использовать ксилит в качестве питательного субстрата для образования кислот, вызывающих деминерализацию твёрдых тканей

зубов. Многие исследования также отмечают уменьшение бактериального роста патогенной микрофлоры полости рта под влиянием ксилита, в основном это касается *Streptococcus mutans* [15].

Ксилитом заменяют сахара в составе зубной пасты, ополаскивателей для полости рта и жевательных резинок. Исследования на животных и клинические испытания показали, что включение ксилита в рацион способствует стабилизации кариозного процесса на начальной стадии за счёт процесса реминерализации эмали. Регулярное употребление продуктов, содержащих ксилит, и соблюдение правильной гигиены полости рта значительно снижают риск возникновения новых кариозных процессов.

Одним из наиболее распространённых во всём мире продуктов с ксилитом является жевательная резинка; также он используется в различных кондитерских изделиях (конфеты, желе и т. д.), мороженом, йогуртах и др.

В детской терапевтической стоматологии для стоматологически неконтактных детей активно применяется ксилит в форме различных леденцов, детских жевательных резинок с ярким вкусом. Например, леденцы на палочке Miradent ХулиРОР помогают постепенно отучить детей от излишнего потребления сладкого и служат хорошей мотивацией или поощрением после посещения стоматолога. Это положительно сказывается на психологическом настрое маленьких пациентов и способствует профилактике стоматологических заболеваний в детском возрасте.

Ксилит оказывает пребиотический эффект, уменьшая рН кала и увеличивая в нём число грамположительных бактерий, однако при потреблении больших доз возможны побочные эффекты со стороны ЖКТ в виде диареи. Такая симптоматика проявляется при потреблении свыше 50 г/сут, для снятия побочных эффектов достаточно прекратить приём препарата [16]. Ксилит имеет бактериостатические и бактерицидные свойства, что используется для покрытия таблеток с целью повышения стабильности продукта в фармакологическом производстве и для местного применения [17].

Zacharis и Mussatto с соавт. выполнили обзоры клинических исследований, в которых сообщается об эффективности применения ксилита при лечении респираторных инфекций, воспалительных процессов, остеопороза, отита, гемолитической анемии, поражений почек и при парентеральном питании. Авторы подчёркивают, что продукты с ксилитом могут подавлять рост некоторых патогенных бактерий, вызывающих отит и заболевания верхних дыхательных путей [14, 18].

Метаболизм ксилита в организме человека

После внутривенного введения период полувыведения ксилита из плазмы крови у людей относительно невелик — от 19 до 31 мин. Скорость перемещения ксилита в кровотоке составляет 0,66 г/кг/ч, или 11–12 мг/кг/мин [19]. Биодоступность ксилита при пероральном приёме колеблется в пределах 49–95%, в ЖКТ скорость всасывания достаточно низка — 0,2–0,4 г/кг/ч [20]. Метаболизм ксилита в большей степени осуществляется в печени, меньшая часть выводится через почки, лёгкие. В результате метаболических процессов ксилит превращается в D-ксилулозу, которая фосфорилируется до ксилулозо-5-фосфата — промежуточного соединения пентозофосфатного пути, где происходит метаболизация до фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата. Основная часть углерода из ксилита входит в гликолитический (глюконеогенный) путь на уровне фруктозо-6-фосфата, при этом в крови не происходит повышения уровня глюкозы, что делает метаболизм независимым от образования инсулина. Для реакции гликогенфосфорилилазы в качестве кофактора необходим витамин В₆.

Второстепенный путь метаболизма ксилита включает фосфорилирование ксилулозы фруктокиназой с последующим образованием ксилулозо-1-фосфата, что впоследствии

приводит к образованию дигидроксиацетонфосфата и гликоальдегида. Гликоальдегид является предшественником оксалата, он в значительном количестве вырабатывается в печени у крыс и людей.

В метаболизме ксилита участвуют два разных фермента — НАД-связанная полиодегидрогеназа и НАДФ-связанная ксилитдегидрогеназа. При метаболизме производится 35 молей АТФ (аденозинтрифосфата), при метаболизме глюкозы образуется 38 молей АТФ.

Конечным продуктом ферментации ксилита в толстой кишке являются в основном короткоцепочечные летучие жирные кислоты, происходит снижение рН пищеварительного тракта, что улучшает растворимость и абсорбцию минералов, таких как кальций и др. Также продуцируется небольшое количество газов (Н₂, СН₄ и СО₂). Бутират и ацетат эффективно абсорбируются печенью и используются митохондриями для производства ацетил-КОА, пропионат также метаболизируется печенью с образованием пропионил-КОА. В опытах на мышах было показано, что бутират стимулирует образование костной ткани [21].

Проблемы безопасности ксилита

Было показано, что при соблюдении рекомендуемых дозировок ксилит имеет очень низкий уровень токсичности. Обычные тесты на эмбриотоксичность, репродуктивную токсичность, мутагенность и кластогенность дали отрицательные результаты (ВОЗ, 1978) [22]. В 1999 г. более 35 стран уже применяли ксилит в пищевых продуктах, фармацевтических препаратах, стоматологической продукции [23].

Токсикология

В 1983 г. ВОЗ и ФАО (Продовольственная организация при ООН) провели всестороннюю оценку имеющихся токсикологических данных о безопасности ксилита через Объединённый экспертный комитет ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (ОКЭПД/ЖЕСФА). Это независимый научно-исследовательский комитет, который проводит оценку рисков и консультирует ФАО, ВОЗ и государства, являющихся членами обеих организаций. ОКЭПД пришёл к выводу, что ксилит имеет очень низкую токсичность и не представляет риска для здоровья. Ксилит был классифицирован как добавка класса GRAS (Generally Recognized as Safe), такая оценка даётся всем безопасным к применению пищевым добавкам [1, 8, 10].

Общую токсичность ксилита также определяли в серии исследований путём внутривенного введения препарата однократно или многократно курсом до 5 нед, опыты проводили на мышах, крысах и кроликах. При однократном введении ксилита внимание уделяли возникновению возможных побочных эффектов (повышение уровня билирубина, АЛТ/АСТ, наличие оксалатурии и отложению кристаллов оксалатов кальция в среднем мозге). У людей эти исследования проводились в конце 1960-х — начале 1970-х годов.

Основным органом-мишенью в экспериментах с мышами и кроликами была печень. Повышение уровня печёночных ферментов, билирубина, гистопатологические изменения в печени наблюдались у обоих видов при высоких дозировках или высоких скоростях инфузии. Исследование на кроликах показало, что повреждение печени происходит только в том случае, когда скорость инфузии ксилита превышает скорость выведения. Признаки поражения печени и ряд побочных эффектов отмечались при скорости инфузии выше 1 г/кг/ч, тогда как скорость прохождения кровеносного русла с последующим выведением составляет 0,7 г/кг/ч.

При оценке токсичности с использованием повторных доз на мышах, крысах и кроликах после внутривенного введения ксилита не было обнаружено избыточного выведения с мочой кристаллов оксалатов кальция. Однако при введении сверхвысоких доз ксилита богатые оксалатами камни, которые также содержали кальций и фосфат, на-

блюдались в мочевом пузыре мышей-самцов в двухлетнем исследовании оральной канцерогенности (введение более 15 г/кг/день перорально). Кроме того, оксалат был обнаружен в моче крыс, которые получали непрерывную ежедневную инфузию ксилита в дозировке 1 г/кг/ч внутривенно в течение 5 дней. Степень экскреции оксалатов увеличивалась примерно в 4–5 раз, когда крысам создавалась диета с дефицитом витамина В₆.

Исследования с применением радиоактивно помеченного ксилита подтвердили, что источником оксалата являлся ксилит [24]. Аналогичное исследование на мышах, получавших ксилит с пищей, также показало увеличение экскреции оксалатов у животных с дефицитом витамина В₆ (обзор JECFA, 1983). Однако если вспомнить данные FASEB о второстепенном пути метаболизма ксилита с образованием кристаллов оксалата, становится очевидной ключевая роль дефицита витамина В₆ [25]. Кроме того, в силу физиологических особенностей особи кроликов оказались менее подвержены отложению кристаллов оксалатов кальция даже в условиях дефицита В₆, что, по мнению экспертизы JECFA в 1983 г., сделало полученные данные малорелевантными для людей.

Витамин В₆ является важным кофактором для реакции гликогенфосфорилазы, которая участвует в основном пути метаболизма ксилита. Таким образом, при дефиците витамина В₆ единственным путём метаболизма становится второстепенный, что неизбежно приводит к образованию кристаллов оксалата.

Генотоксичность

Серия исследований подтвердила, что ксилит не является генотоксичным, отрицательные результаты были получены в тесте на бактериальную мутагенность *S. typhimurium* (штаммы TA98, TA100, TA1535 и TA1538), а также в микроядерном тесте у мышей и в тесте на кластогенность *in vitro* [26].

Канцерогенность

Были проведены двухлетние исследования на мышах и крысах, в ходе которых наблюдалась повышенная частота эпителиальной гиперплазии, плоской метаплазии и отмечалось возникновение опухолей (доброкачественных и злокачественных) в мочевом пузыре у мышей-самцов, получавших более 15 г/кг ксилита в день. Между поражениями мочевого пузыря и образованием камней в почках была положительная дозозависимая корреляция, что указывает на возможную связь. Опухоли возникали в результате отложения оксалатов, что происходило на фоне дефицита витамина В₆ и чрезвычайно высоких доз ксилита [10].

Известно, что усиление гликолиза ведёт к увеличению скорости роста опухолей. В 1981 г. Сато с соавт. сравнили ксилит с глюкозой (сахарозой) в качестве питательного субстрата для опухолевых клеток. Все гепатоцеллюлярные карциномы и нормальная печень крысы показывали одинаковую скорость утилизации глюкозы, тогда как время метаболизма ксилита было значительно ниже и в опухолевых клетках, и в печени здоровых крыс. Опухоли FB56 и AS-30D продемонстрировали особенно низкую скорость утилизации ксилита. Это выражалось в низкой активности НАД⁺-зависимой полиолдегидрогеназы и НАДФ-зависимой ксилитдегидрогеназы в клетках гепатокарцином. Таким образом, имелся метаболический дефицит опухолей, что мешало им потреблять необходимое количество энергии и замедляло их пролиферацию. Это доказало, что быстрорастущие образования чувствительны к неблагоприятным субстратам, таким как ксилит, которые не производят нужного им количества энергии [26].

В 1984 г. F.J. Рое заключил, что применение у крыс и мышей ежедневных доз ксилита, не превышающих 20% от общего рациона, не приводит к образованию чрезмерных отложений оксалата в почках, возникновению опухолей мо-

чевого пузыря или опухолей надпочечников. Автор также упоминает, что даже длительный приём ксилита в допустимых дозировках не выявил никаких доказательств повышенной экскреции оксалатов с мочой у людей [27].

На данный момент подтверждено, что суточная безопасная максимальная дозировка ксилита для взрослых составляет 50 г, в том числе в виде инфузионных растворов для парентерального питания, а для детей – 20 г [28].

Современные исследования всё чаще описывают антиканцерогенный эффект ксилита, расширяя область его применения. Было отмечено, что некоторые виды *Candida*, присутствующие в полости рта, способны к заметной продукции ацетальдегида, который Международное агентство по изучению рака МАИР при ВОЗ (International Agency for Research on Cancer – IARC) классифицирует как канцероген 1-го класса. Экспериментально доказано, что регулярный приём ксилита значительно уменьшал степень выработки ацетальдегида из этанола в полости рта под действием бактерий рода *Candida* [29].

Уже не раз отмечалась противоопухолевая активность паразитарного гриба *Cordyceps militaris* (Гипоксилон военный). Было установлено, что одним из его противоопухолевых компонентов является ксилит, вызывающий апоптоз клеток злокачественной меланомы, но при этом не приводящий к изменениям в нормальных человеческих фибробластах [30].

Сочетание ксилита с другими противоопухолевыми препаратами, например, с фторурацилом (5-FU) из группы антиметаболитов, даёт более выраженный терапевтический эффект [31]. Также описано свойство ксилита тормозить индукцию гетеродимерного комплекса белков S100A8/A9, стимулирующих метастазирование меланом в окружающие ткани. Данные были получены на экспериментальной модели мыши с меланомой, помимо антиметастатического эффекта отмечалось уменьшение воспаления, в котором также участвуют белки S100A8/A9 [32].

Репродуктивная токсичность

В опубликованном обзоре 1978 г. сообщается о результатах исследования трёх поколений крыс и исследований эмбрионального развития крыс и кроликов [28]. Фертильность крыс, получавших диеты, содержащие 20% и менее ксилита, не пострадала. У кроликов при таком же рационе (≤ 20% ксилита) в период органогенеза также не наблюдалось неблагоприятного воздействия на эмбриональное развитие. Расчётные пероральные дозы ксилита составили ≤ 20 г/кг в день для крыс и ≤ 6 г/кг в день у кроликов.

Заключение

Польза ксилита для стоматологического здоровья полости рта хорошо известна. В этом обзоре мы хотели уделить внимание другим потенциально благоприятным для здоровья свойствам ксилита, благодаря которым он находит широкое применение среди пациентов эндокринологического профиля, помогает при контроле и коррекции лишнего веса. Энергетические качества ксилита позволяют использовать его в поддерживающей терапии без повышения общего уровня глюкозы, а сочетанное применение с другими препаратами приводит к благоприятному эффекту у пациентов с онкологическими заболеваниями. Стимуляция слюноотделения помогает улучшать качество жизни пациентов с ксеростомией разного генеза. Также прослеживается пребиотический эффект от применения ксилита в гастроэнтерологии, увлажняющий и противовоспалительный эффект при заболеваниях верхних дыхательных путей. Безопасность ксилита хорошо изучена, что делает возможным его активное применение начиная с детского возраста, в том числе при наличии онкологических заболеваний, при соблюдении рекомендованных суточных дозировок: до 50 г/сут у взрослых и до 20 г/сут у детей.

Литература

(п.п. 1–9, 11, 14–32 см. References)

10. Телегин В.А., Вашук Н.А., Резуненко Ю.К. Экспертная токсикологическая характеристика оксиэтилированного ксилита марки Л-655-2-100. *Здоровье населения и среда обитания ЗНиСО*. 2007; (1): 26–30.
12. Курсов С.В., Никонов В.В. Стрессовая гипергликемия: обсуждение ее устранения с помощью применения многоатомных спиртов. *Медицина неотложных состояний*. 2019; (4): 48–55. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.4.99.2019.173932>
13. Тюшевская А.В., Гаспарян Г.Н., Ковальчук М.А. Повышение эффективности индивидуальной гигиены полости рта у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018; 5(2): 19–24. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-2-19-24>

References

1. Zacharis C. Xylitol. In: O'Donnell K., Kearsley M., eds. *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology*. John Wiley & Sons; 2012: 347–82.
2. The WHO report: 2003: shaping the future. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42789>
3. Zhang J., Zhang B., Wang D., Gao X., Hong J. Xylitol production at high temperature by engineered *Kluyveromyces marxianus*. *Bioresour. Technol.* 2014; 152: 192–201. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.10.109>
4. E4tech, RE-CORD and WUR. From the sugar platform to biofuels and biochemicals. Final Report for the European Commission; 2015.
5. Arcaño Y.D., García O.D.V., Mandelli D., Carvalho W.A., Pontes L.A.M. Xylitol: A review on the progress and challenges of its production by chemical route. *Catal. Today*. 2020; 344: 2–14.
6. Song Y., Cho E.J., Park C.S., Oh C.H., Park B.J., Bae H.J. A strategy for sequential fermentation by *Saccharomyces cerevisiae* and *Pichia stipitis* in bioethanol production from hardwoods. *Renew. Energy*. 2019; 139: 1281–9. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2019.03.032>
7. Du Preez J.C. Process parameters and environmental factors affecting D-xylose fermentation by yeasts. *Enzyme Microbial. Technol.* 1994; 16(11): 944–56.
8. Jeffries T.W., Sreenath H.K. Fermentation of hemicellulosic sugars and sugar mixtures by *Candida shehatae*. *Biotechnol. Bioeng.* 1988; 31(5): 502–6. <https://doi.org/10.1002/bit.260310516>
9. Mussatto S.I., Roberto I.C. Alternatives for detoxification of diluted acid lignocellulosic hydrolysates for use in fermentative processes: A review. *Bioresour. Technol.* 2004; 93(1): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2003.10.005>
10. Телегин В.А., Вашчук Н.А., Резуненко Ю.К. Эксперт токсикологический и гигиенический характеристики оксиэтилированного ксилита марки Л-655-2-100. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО*. 2007; (1): 26–30. (in Russian)
11. Trachootham D., Chingsuwanrote P., Yoosadiang P., Mekkiangkrai D., Ratchawong T., Buraphacheep N., et al. Partial substitution of glucose with xylitol suppressed the glycolysis and selectively inhibited the proliferation of oral cancer cells. *Nutr. Cancer*. 2017; 69(6): 862–72. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1339097>
12. Курсов С.В., Никонов В.В. Стресс гипергликемия: обсуждение способов ее устранения с помощью сахарных спиртов. *Медицина неотложных состояний*. 2019; (4): 48–55. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.4.99.2019.173932> (in Russian)
13. Тюшевская А.В., Гаспарян Г.Н., Ковальчук М.А. Повышение эффективности гигиены полости рта у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018; 5(2): 19–24. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-2-19-24> (in Russian)
14. Makinen K. Biochemical principles of the use of xylitol in medicine and nutrition with special consideration of dental aspects. Springer-Verlag; 2013.
15. Lenhart A., Chey W.D. A systematic review of the effects of polyols on gastrointestinal health and irritable bowel syndrome. *Adv. Nutr.* 2017; 8(4): 587–96. <https://doi.org/10.3945/an.117.015560>
16. Rowe R.C., Sheskey P.J., Owen S.C., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Volume 6*. London: Pharmaceutical press; 2009.
17. Demetropoulos G.E., Amos H. Xylose and xylitol: metabolism, physiology and nutritional value. *World Rev. Nutr. Diet.* 1978; 32: 96–122.
18. Grenby T.H. *Advances in Sweeteners*. London: Chapman & Hall; 1996.
19. Tyagi A.M., Yu M., Darby T.M., Vaccaro C., Li J.Y., Owens J.A., et al. The microbial metabolite butyrate stimulates bone formation via T regulatory cell-mediated regulation of WNT10B expression. *Immunity*. 2018; 49(6): 1116–131. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.013>
20. WHO/FAO. Summary of toxicological data of certain food additives and contaminants. Twenty-second report of joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; 1978.
21. Grizard D., Barthelemy C. Non-digestible oligosaccharides used as prebiotic agents: Mode of production and beneficial effects on animal and human health. *Reprod. Nutr. Dev.* 1999; 39(5–6): 563–88. <https://doi.org/10.1051/rnd:19990505>
22. Product information for AusPAR Addaven Fresenius Kabi Australia Pty Ltd PM-2015-01467-1-1; 2017.
23. FASEB. Health aspects of sugar alcohols and lactose; 1986.
24. JECFA. Summary of Toxicological Data of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Food Additives Series No. 13. WHO Technical Report Series No. 631; 1978.
25. Weber G., Lea M.A. The molecular correlation concept. An experimental and conceptual method in cancer research. *Methods Cancer Res.* 1967; (2): 523–78.
26. Sato J., Wang Y.M., van Eys J. Metabolism of xylitol and glucose in rats bearing hepatocellular. *Cancer Res.* 1981; 41(8): 3192–9.
27. Roe F.J. Perspectives in carbohydrate toxicology with special reference to carcinogenicity. *Swed. Dent. J.* 1984; 8(3): 99–111.
28. Schneider A.S., Schettler A., Markowski A., Luettig B., Momma M., Seipt C., et al. Assessment of xylitol serum levels during the course of parenteral nutrition including xylitol in intensive care patients: a case control study. *Clin. Nutr.* 2014; 33(3): 483–8.
29. Uittamo J., Nieminen M.T., Kaihovaara P., Bowyer P., Salaspuro M., Rautema R. Xylitol inhibits carcinogenic acetaldehyde production by *Candida* species. *Int. J. Cancer.* 2011; 129(8): 2038–41.
30. Wada T., Sumardika I.W., Saito S., Ruma I.M.W., Kondo E., Shibukawa M., et al. Identification of a novel component leading to anti-tumor activity besides the major ingredient cordycepin in *Cordyceps militaris* extract. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2017; 1061–1062: 209–19. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.07.022>
31. Naguib Y.W., Kumar A., Cui Z. The effect of microneedles on the skin permeability and antitumor activity of topical 5-fluorouracil. *Acta Pharm. Sin. B.* 2014; 4(1): 94–9. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.12.013>
32. Chen Y., Sumardika I.W., Tomonobu N., Winarsa Ruma I.M., Kinoshita R., Kondo E., et al. Melanoma cell adhesion molecule is the driving force behind the dissemination of melanoma upon S100A8/A9 binding in the original skin lesion. *Canc. Lett.* 2019; 452: 178–90. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.03.023>