

## ШИРИН ТАЪМ БЕРУВЧИ МОДДА НАТРИЙ ЦИКЛАМАТНИНГ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ ВА ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТЛИК РИВОЖЛАНИШИДАГИ ЭХТИМОЛИЙ РОЛИ

Н.М. ЮЛДАШЕВ<sup>1</sup>, С.М. ХАБИБУЛЛАЕВ<sup>1,2</sup>, Н.Т. МИРАКБАРОВА<sup>2</sup>, Ф.М. САБИРОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Тошкент, Ўзбекистон

<sup>2</sup>Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент, Ўзбекистон

### EFFECT OF SODIUM CYCLAMATE IN THE DEVELOPMENT OF HYPERGLYCEMIA AND INSULIN RESISTANCE

N.M. YULDASHEV<sup>1</sup>, S.M. KHABIBULLAEV<sup>1,2</sup>, N.T. MIRAKBAROVA<sup>2</sup>, F.M. SABIROVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tashkent Pediatric Medical Institute. Tashkent. Uzbekistan

<sup>2</sup>Republican Research Centre of Emergency Medicine. Tashkent. Uzbekistan

**Мақсад.** Ширин таъм берувчи модда натрий циклакатнинг рухсат этилган дозасининг тажриба шароитида каламушлардаги углевод алмашинувига таъсирини ўрганиш.

**Материал ва методлар.** 20 та оғирлиги 160–180 гр атрофидаги оқ эркак тажриба каламушларига 10 мг/кг миқдорда натрий циклакат моддаси дистилланган сувда эритилиб, оғиз орқали киритилган. Тажриба ҳайвонларнинг қон зардобидида глюкоза, инсулин, умумий оқсил, албумин, АЛТ, АСТ, сийдикчил, креатинин, холестерин, триглицерин, зичлиги юқори липопротеин (ЗЮЛП), зичлиги паст липопротеин (ЗПЛ), Na, Ca, K микроэлементлар миқдори аниқланди. Инсулинрезистентликни ифодаловчи НОМА-IR ва IRI кўрсаткичлари ҳисоблаб чиқилди.

**Натижалар.** Натрий циклакатнинг сурункали таъсирида тажриба ҳайвонларида гипергликемия кузатилди. Тажриба сўнгида ҳайвонлар қон зардобидида глюкоза миқдори назорат кўрсаткичига нисбатан 68.4% га, гликирланган гемоглобин миқдори 76.0% га ортди. 30 кунда бу ортишлар статистик ишончли бўлди ( $P>0,05$ ). Инсулин миқдори эса тажрибанинг 60-кунда назорат кўрсаткичидан 66,4% га ( $P<0,001$ ), НОМА-IR индекси ва IRI (инсулинрезистентлик индекси) 2,8 баробар ортганлиги аниқланди ( $P<0,001$ ). Ҳайвонларнинг тана вазни текширилганда назорат гуруҳига қараганда 7% га камайганлиги аниқланди. Глюкоза ва гликирланган гемоглобин миқдорининг ортиши НОМА-IR ва IR ларнинг ортиши гипергликемия ва инсулинрезистентлик ривожланишига олиб келди.

**Хулоса.** Ширин таъм берувчи модда натрий циклакатнинг рухсат этилган дозаси ҳам гипергликемия ва инсулинрезистентликка сабаб бўлиши мумкин.

**Калит сўзлар:** инсулинрезистентлик, натрий циклакат, НОМА-IR, IRI, гликирланган гемоглобин, семизлик, инсулин, ЗПЛП, ЗЮЛП, холестерин, триглицерид.

**Purpose:** Studying the effect of the daily acceptable dose of sodium cyclamate, a sweet flavoring substance, on carbohydrate metabolism in rats under experimental conditions.

**Materials and methods:** 10 mg/kg of sodium cyclamate was dissolved in distilled water and administered orally to 20 white male experimental rats weighing 160–180 g. The amounts of glucose, insulin, total protein, albumin, ALT, AST, uric acid, creatinine, cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), Na, Ca, K trace elements were determined in the blood serum of experimental animals. HOMA-IR and IRI indicators representing insulin resistance were calculated.

**Results.** Hyperglycemia was observed in experimental animals under the chronic effect of sodium cyclamate. At the end of the experiment, the amount of glucose in the blood serum of the animals increased by 68.4%, and the amount of glycated hemoglobin by 76.0% compared to the initial index. At day 30, these increases were statistically significant ( $P>0.05$ ). On the 60th day of the experiment, the amount of insulin increased by 66.4% ( $P>0.001$ ), HOMA-IR index and IRI (insulin resistance index) increased by 2.8 times ( $P>0.001$ ) than initially. When

the body weight of the animals was examined, it was found that it decreased by 7% compared to the initial indexes. Increased glucose and glycated hemoglobin, increased HOMA-IR and IR led to the development of hyperglycemia and insulin resistance.

**Conclusion.** A daily acceptable dose of sodium cyclamate can also cause hyperglycemia and insulin resistance.

**Keywords:** *insulin resistance, sodium cyclamate, HOMA-IR, IRI, type 2 diabetes, insulin, glucose intolerance, HDL, LDL.*

[https://doi.org/10.54185/TBEM/vol17\\_iss2/a6](https://doi.org/10.54185/TBEM/vol17_iss2/a6)

### Кириш

Ширин таъм берувчи моддалар глюкоза реабсорбциясини камайтириш орқали глюкоза назоратига таъсир кўрсатади. Бу моддалар таъсирида ичакларда глюкоза сўрилиши ва транспорти бузилиши, инсулинга резистентлик, инсулин ажралиб чиқиш ҳажмини камайтириш орқали глюкоза назорати бузилиши ривожланади. Систематик таҳлиллар, мета анализлар ширин таъм берувчи моддалар истеъмоли глюкоза миқдори ёки 2-тип диабет ўртасида боғланиш борлигини тасдиқламоқда. Бунда ичакларнинг роли катта бўлиб, сунъий шакар ўрнини босувчилар ичак микрофлорасига ва унинг вазифасига таъсир кўрсатади, глюкоза абсорбцияси ва глюкоза миқдорини ўзгартиради. Глюкозанинг асосий қисми ингичка ичак энтероцитлари орқали апикал мембраналарда жойлашган GLUT-1 ёрдамида, басолатерал мембраналарда жойлашган GLUT-2 ёрдамида сўрилади. Глюкозанинг ширин таъм рецепторлари билан боғланиши ГЛП-1, ГЛП-2 ва гастроинтестинал пептид секрециясини стимуллайти ва бунинг натижасида GLUT-2 ажралиши ортади. Сичқонларда ўтказилган тажрибалар GLUT-2 сукралоза, сахарин, ва Ацесульфам-К таъсирида активланиши ҳам аниқланган. Лекин бу моддалар T1P3 ёки  $\alpha$ -гусдутсинга таъсир қилмайди [1, 2]. Шунингдек сукралоза, сахарин ва Ацесульфам-К GLUT-2 рецепторларини активлаши ва бунинг натижасида ичакда глюкоза реабсорбцияси ортишига сабаб бўлиши аниқланган<sup>2</sup>. Шакар ва табиий шакар ўрнини босувчи маҳсулотлар аввал инкретин синтезини кучайтиради. Инкретин эса  $\beta$ -ҳужайраларда инсулин секрециясини оширишга сабаб бўлади. Сунъий шакар ўрнини босувчилар эса инкретин синтезига таъсир кўрсатмайди. Бундан ташқари инсулин  $Ca^{+2}$  каналлари ва с-АМФ орқали меъда ости безининг  $\beta$ -ҳужайраларида шакар ва сунъий шакар ўрнини босувчиларнинг ширин таъм рецепторлари билан боғланишини кучайтиради. Бунда шакар ўрнини босувчи маҳсулотлар ша-

карга қараганда инсулин секрециясига камроқ таъсир қилиши аниқланган [1–4].

Натрий цикламат сунъий шакар ўрнини босувчи маҳсулот бўлиб, ўтган асрнинг 50-йилларидан бошлаб кенг фойдаланилиб келинади. Бу модда калориясиз ва юқори ҳароратга чидамли бўлганлиги сабабли озиқ-овқат саноатида кенг қўлланилади. Натрий цикламатнинг инсон организмга таъсири бўйича бир қанча қарама-қарши фикрлар мавжуд. Натрий цикламат асосан газли ичимликлар, мева шарбатлари, сироплар, сақичлар, мурабболар тайёрлаш жараёнида ишлатилади. Каламушларда ўтказилган тажрибаларда цикламат таъсирида ўт пуфаги саратони ривожланиши аниқланган. Шундан кейин бу модда АҚШ нинг «Тўлиқ хавфсиз» рўйхатидан чиқарилиб юборилди ва озиқ-овқат саноатида қўлланилиши таъқиқланди [5]. Лекин цикламатдан Осиё ва Европа давлатлари шунингдек Ўзбекистон ҳам кенг фойдаланади. Цикламатнинг ингичка ичакда ичак флораси томонидан парчаланиши натижасида ҳосил бўладиган циклогексамин моддаси канцероген хусусиятига эга бўлиб, каламушларда ўт пуфаги ва буйракларида рак келтириб чиқариши аниқланган [6–8]. Инсонларда ўтказилган тажрибалар натижалари цикламатнинг бепуштлики келиб чиқиши, тахикардия ва гипертензияга сабаб бўлиши мумкин деган фикрлар ҳам мавжуд [8]. Цикламатнинг суяк тўқимасига бўлган таъсирини ўрганилганда остеобласт ҳужайра култураларидан фойдаланилган. Бунда 0,06  $\mu$ M миқдордаги цикламат остеобластларнинг микрофиламент ва микронайларига зарарли таъсир кўрсатиб, уларнинг минерализацияси ва Са ионлари даражасини камайтириши мумкинлиги аниқланган. Ин витро ҳужайра култураларида цикламат остеобластларнинг дифференция ва пролиферациясини ингибирланишига таъсир қилиши мумкин [9–11]. Бундан ташқари цикламат истеъмоли кардиоваскуляр ва нерв тизимида, қалқонсимон без аденомасида, эритроцитлар, лейкоцитлар, суяк

ҳужайралари ва жинсий ҳужайраларда турли хил патологиялар келтириб чиқариши аниқланган [12]. Каламушларда ўтказилган тажрибаларда 0,5–2% цикламати қўшилган ичимликлар истеъмоли ўлим даражасини сезиларли оширган [13]. 2% лик цикламати сақловчи ичимликлар истеъмоли глутамик пируват трансминаза ва лактик дегидрогеназа миқдори ошишига сабаб бўлган [14]. Каламушларда 2 ой давомида ўтказилган тажрибалар қонда глюкоза миқдорини ортшига сабаб бўлган [15, 16]. Шундай бўлишига қарамай, дунёнинг 55 та мамлакатида цикламати дан фойдаланишга рухсат берилган [8].

Адабиётларда 10 мг/кг/кун дозада натрий цикламати 2 ҳафта давомида каламушларга киритилганда қонда глюкоза миқдори 49% ортгани аниқланган [17]. Бу ортшига асосий сабаб цикламати таъсирида Аккермансия мунипҳила бактерияларининг камайиши билан боғлиқ, бу бактериялар липополисахаридлар миқдорини камайтириши ва ҳурайралар юзасини грамманфий бактериялар билан қоплаб, шиллиқ қаватини қалинлаштириб, глюкозанинг кўп сўрилишидир. Липополисахаридлар макрофаглардаги Толлике ретсептор-4 (ТЛР-4) билан боғланиб, яллиғланиш медиаторларини ишлаб чиқаради. Бу медиаторлар панкреатик  $\beta$ -ҳужайралар яллиғланишига ва инсулинрезистентлик келиб чиқишига сабаб бўлиши аниқланган [17, 18]. Сетиадй ва бошқалар томонидан 5 ҳафта давомида каламушларда ўтказилган тажрибалар 13,5 мг/кг/кун миқдордаги цикламати истеъмоли қонда глюкоза миқдори 24,8% ошгани аниқланган [18]. Юқоридаги тажрибалар цикламати ҳазм трактида дисбиоз келтириб чиқариш орқали инсулинрезистентлик ривожланишига сабаб бўлишини кўрсатмоқда. Натрий цикламати таъсири бўйича қарама-қарши фикрлар кўплиги, ундан турли озиқ-овқат саноатида кенг фойдаланиш ҳисобига кунлик истеъмол миқдорини аниқлаш ва унинг таъсирини баҳолаш қийинлиги сабабли, унинг рухсат этилган кундалик дозаси таъсирини ўрганиш катта аҳамиятга эга бўлмоқда. Суткалик рухсат этилган доза таъсирини билган ҳолда унинг истеъмол қилиш аҳамияти ва уни сақловчи озиқ моддалардан фойдаланиш даражасини баҳолаш имкониятига эга бўлаемиз.

#### Материал ва методлар

Ҳозирги вақтда Ўзбекистон озиқ-овқат саноатида кенг қўлланилаётган шакар ўрнини босувчилардан бири бўлган, натрий цикламати нинг углевод алмашувига таъсирини ўрганиш учун 20 та оқ, жинси эркак бўлган, оғирлиги

180–200 гр атрофидаги тажриба каламушлари танлаб олинди ва бир-бирига мослашиши учун 1 ҳафта кутилди. Тажриба ҳайвонлари Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитасининг Миллий референс лабораторияси Токсикология лабораторияси виварийсида сақланиб, уларга натрий цикламати 60 кун давомида перорал киритиш амалга оширилди. Тажриба ҳайвонлари хона ҳарорати  $22\pm 3^\circ$ , нисбий намлик 30–70%, 12 соат ёруғ, 12 соат қоронғу ҳолатда сақланди. Каламушларни сақлаш ва озиқлантириш ГОСТ 33215–2014 талаблари асосида бажарилди<sup>19</sup>.

Тадқиқот протоколи ЎзР ССВ қошидаги Этика қўмитаси томонидан маъқулланган (ЎзР ССВ қошидаги Этика қўмитасининг 2022 йил 19 майдаги 4-сонли мажлис баёнидан кўчирма. №4/18-1666. 20.05.22).

Тадқиқот учун ООО «НоваПродукт АГ» 108828, г. Москва, Россия корхонасида ишлаб чиқарилган натрий цикламати Тошкент шаҳрида жойлашган Ангелей фод МЧЖ га қарашли «Корзинка» номли савдо дўконларидан сотиб олинган. Тажриба ҳайвонларига 2 ойда 10 мг/кг миқдорда натрий цикламати сувга эритиб перорал киритилди.

Бу тажриба ҳайвонларига натрий цикламати киритилган аввал контрол (интакт) сифатида, 30 ва 60 кун киритилгандан кейин глюкоза толерантлик тести, инсулин, албумин, умумий оқсил, глюкоза, гликирланган гемоглобин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), сийдикчил, креатинин, холестерин, триглицерид, зичлиги юқори липопротеин (ЗЮЛП), зичлиги паст липопротеин (ЗПЛП) калций ( $Ca^{2+}$ ), натрий ( $Na^+$ ) ва калий ( $K^+$ ) миқдорларини аниқлаш учун енгил эфир наркози остида қон олинади.

Биокимёвий ва иммунофермент таҳлилларни ўтказиш учун тажриба ҳайвонларидан қон дум венасидан олинди. Бунинг учун каламушлар улар танаси узунлигига мос махсус металл қафасга жойлаштирилди, ҳайвонлар думлари ташқарида қолди. Гиперемия ҳолатини юзга келтириш учун ҳайвон думи бир неча минут давомида температураси  $40-50^\circ C$  бўлган иссиқ сувга солинди. Кейин дум қуритилиб, дум венасига ўлчамаи Г–24 бўлган инъекцион игна киритилди ва олинган қондан қон зардобини сифатли ажратиб олиш учун гелли сариқ пробиркага йиғилди. Ҳайвонлардан қон тажрибанинг 0-, 30- ва 60-кунлари олинди. Тажриба ҳайвонлари қони ТДЗ4-WC центрифугасида (Хунан Хианг Йи Лабораторй Инструмент Девелопмент о., Лтд, Чина) 3000 айл/мин тезликда 5 минут давомида центрифугаланиб, шаклли элементлар қон плаз-

масидан ажратилди. Гемолизга учраган қонлар синамалари тажрибага олинмади.

Тажриба бошлашдан олдин, тажрибанинг 30-куни ва 60-куни каламушларда глюкозага толерантлик тести ўтказилди. Бунинг учун тажриба ҳайвонлари туни билан оч қолдирилди, эрталаб қон олингач, глюкоза эритмаси атравматик зонд орқали ошқозонга бир мартаба 2 г/кг дозада киритилди. Кейин ҳайвонлардан 30, 60, 90 минут ва 120 минутдан сўнг яна қон олинди ва глюкоза миқдори текширилди.

Қоннинг биокимёвий таҳлиллари: албумин, умумий оқсил, глюкоза, гликирланган гемоглабин, АЛТ, АСТ, сийдикчил, креатинин, холестерин, триглицерид, ЗПЛП, ЗЮЛП, Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> ва K<sup>+</sup>) миқдорлари Humastar 100 автомат анализаторида Human (Германия) фирмасига тегишли бўлган реагентларидан фойдаланилган ҳолда аниқланди. Инсулин миқдори эса АҚШ нинг ELK Biotechnolog CO, LTD фирмасига тегишли Rat Elise kit for Insulin реактивидан фойдаланиб, Хитой Халқ Республикасида ишлаб чиқарилган Mindray 96 яримавтомат иммунофермент анализаторида аниқланди. Юқорида келтирилган барча кўрсаткичлар Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Илмий тадқиқот лабораториясида ўтказилди.

Олинган рақамлар асосида инсулинрезистентликни баҳолашнинг гомеостатик модели (Homeostasis model assessment of insulin resistance – HOMA-IR) D.R. Matthews et al. бўйича ва инсулинрезистентлик индекси (IRI) M.H. Duncan et al. бўйича ҳисоблаб чиқилди.

Тадқиқотда JMP statistical software ёрдамида статистик таҳлиллар ўтказилди. Фарқлар аҳамияти эса One way Anova ва Nonparametric Comparisons For Each Pair Using Wilcoxon Method ёрдамида аниқланди.

### Натижа ва муҳокама

Натрий цикламатнинг углевод алмашинувига таъсирини баҳолаш учун дастлаб, глюкоза толерантлик тести ўтказилган. Тажриба ҳайвонларида глюкоза толерантлик тестини баҳолаш учун ҳар бир каламушга 2 г/кг дозада глюкоза сувда эри-

тилиб, зонд орқали ошқозонига киритилди. Глюкоза киритишдан аввал (0-дақиқа), глюкоза киритилганидан сўнг 30, 60, 90 ва 120 дақиқа ўтгач қонда глюкоза миқдори аниқланди. Натижаларга кўра натрий цикламат киритилишидан аввал барча каламушларда глюкоза миқдори нормада бўлиб, глюкозанинг ўзлаштирилиш даражаси яхши ҳолатда эканлиги аниқланди (1-жадвал). Натрий цикламатнинг 30 кунлик истеъмолида, глюкоза толерантлик тести ўтказилганда 0–30–60–90–120 дақиқаларда бошланғич кўрсаткичга қараганда ўртача глюкоза миқдори дақиқаларга мос равишда 65,8%, 65,7%, 67%, 68,9% ва 72,2% ларга ошишига сабаб бўлганини кўришимиз мумкин бу ортишлар қонда глюкоза миқдорини сақланиб қолишига сабаб бўлади. Тажрибанинг 60-кунида ўтказилган глюкоза толерантлик тестида, натрий цикламат глюкоза миқдорини бошланғич кўрсаткичга нисбатан 0-дақиқада 73,8%, 30-дақиқада 74,4%, 60-дақиқада 71,4%, 90-дақиқада 69,4%, ва 120-дақиқада 75,2% га ортишига сабаб бўлиб, глюкозанинг ҳужайралар томонидан ўзлаштирилишини камайтирмоқда. Натижалар цикламатнинг сурункали истеъмоли углевод алмашинувига сезиларли салбий таъсир кўрсатиб глюкоза ўзлаштирилишини камайтирганлигини кўрсатмоқда. Аввал ўтказилган бир қатор изланишларда салқин ичимликлар таркибидаги цикламат углевод алмашинувига таъсир кўрсатиб, қонда глюкоза миқдорини оширганлиги тажрибамиз натижаларини тасдиқламоқда [6, 8, 20].

Барча шакар ўрнини босувчилар каби натрий цикламат истеъмоли тана вазни ортишига олиб келадиган фикрлар ҳам мавжуд. Лекин натрий цикламат калорияси 0 га тенг бўлиб умуман энергия бермайди [21]. Шундай бўлишига қарамай, цикламат асосан бошқа шакар ўрнини босувчи моддалар таъсирини кучайтириш учун фойдаланилади ва таъм рецепторлари орқали таъсир кўрсатиб тана вазни ортишига таъсир қилиши мумкин [22]. Биз ўтказган тажрибада натрий цикламат якка ҳолда қўлланилганлиги сабабли тана вазни ортишига таъсир кўрсатмади (2-жадвал). Аксинча, тажриба охирида

1-жадвал. Тажриба ҳайвонларида ўтказилган глюкоза толерантлик тести (глюкоза, ммол/л, M±m)

	0 минут	30 минут	60 минут	90 минут	120 минут
Бошланғич (n=20)	3,98±0,23	5,67±0,15	5,28±0,16	4,90±0,18	4,28±0,12
Тажрибанинг 30-куни (n=20)	6,60±0,17	9,40±0,24	8,82±0,22	8,28±0,21	7,37±0,18
Тажрибанинг 60-куни (n=13*)	6,92±0,11	9,89±0,16	9,05±0,19	8,30±0,15	7,50±0,16

\* тажриба охирида 13 та каламуш тирик қолган



каламүшлар тана вазни 7% га камайганлигини кўришимиз мумкин. Сурункали цикламати истеъмоли таъсирида қондаги глюкоза миқдори ошгани аниқланди. Цикламати киритишдан аввал қондаги глюкоза миқдори 4,4 ммол/л га тенг бўлган бўлса, тажрибанинг 30-кунда 7,1 ммол/л га, 60-кунда эса 7,5 ммол/л ортанлиги аниқланди. Натижалар цикламати сурункали истеъмоли қонда глюкоза миқдорини тажриба ярмида 62,3% га, тажриба охирида эса 69,5% орттирганлигини кўришимиз мумкин. Бундан ташқари гликирланган гемоглобин миқдори ҳам бошланғич кўрсаткичга нисбатан тажрибанинг 30-кунда 70,3% га, 60-кунда эса 76% гача ошганлиги аниқланди (2-жадвал). Бу ортишлар цикламати қонда глюкоза миқдори ортишига таъсир кўрсатишини исботламоқда.

Бошқа ширин таъм берувчи моддалар каби цикламати ҳам организмда инсулин резистентлик келиб чиқишига сабаб бўлиши бир қанча адабиётларда келтириб ўтилган [23–25]. Биз ўтказган тажрибада ҳам цикламати таъсирида инсулин миқдори тажрибанинг 30-кунда бошланғич кўрсаткичга қараганда 96,5% га, 60-кунда эса 67,1% га ортди. Инсулин натижалари цикламати гиперинсулинемия келтириб чиқаришидаги аҳамиятини кўрсатмоқда. Инсулинрезистентликни ифодаловчи HOMA-IR индекси тажриба бошланишидан аввал 1,86 га тенг бўлиб, бу кўрсаткич ҳайвонларда инсулинрезистентлик ҳолати йўқлигини кўрсатади. Лекин тажрибанинг 30-кунда бу индекс 5,9 га тенг бўлиб бошланғич кўрсаткичдан 3 баробар, 60-кунда эса 2,8 марта ортанлигини кўришимиз мумкин. HOMA-IR индекси нормада 3 гача бўлиб, 3 дан ортса инсулинрезистентлик ҳолати ҳисобланади. Натрий цикламати таъсирида инсулинрезистентлик индекси тажриба бошланишидан аввал 1,67 га, 30-кунга 5,3 га, 60-кунга эса 4,7 га тенг бўлди. HOMA-IR ва IRI кўрсаткичлари натрий цикламати инсулинрезистентлик келтириб чиқарганлигини кўрсатмоқда. Умумий натижалар эса натрий цикламати истеъмоли углевод алмашинувида салбий таъсир кўрсатиб, гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинрезистентлик ва унинг

натижасида 2-тип қандли диабет ривожланиши мумкинлигини ифодаламоқда. Булардан келиб чиқиб натрий цикламати истеъмолини тақиқлаш ёки бошқа зарарсиз табиий шакар ўрнини босувчиларга алмаштириш тавсия этилади.

Натрий сикламати сурункали истеъмоли қоннинг биокимёвий кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатди (3-жадвал). Оқсил ва азот сақловчи бирикмалар алмашинуви кўрсаткичлари таҳлили қилинганда натрий цикламати 30-кун давомида киритиш умумий оқсил миқдорини 14,5% га оширди ва бу ортишлар бошланғич кўрсаткичга нисбатан ишончли бўлди ( $p < 0,05$ ). Тажрибанинг 60-кунга умумий оқсил миқдори бошланғич кўрсаткичдан 5,1% гагина ортиқ бўлди. Тажриба ҳайвонларига натрий цикламати киритиш албумин миқдорини ҳам ортишига олиб келди: тажрибанинг 30-кунга бошланғич кўрсаткичга нисбатан 18,7%га, 60-кунга эса – 16,8% га ортиқ бўлди.

Тажриба бошланишидан аввал ҳайвонлар қонида сийдикчил миқдори  $66,20 \pm 0,89$  ммол/л га тенг бўлган бўлса, 30 кундан кейин 21,5% га, 60 кундан кейин эса 44,1% га ортди/ натижалар бошланғич кўрсаткичга нисбатан ишончли бўлди ( $p < 0,05$ ). Қонда креатинин миқдори интакт гуруҳда  $36,66 \pm 0,82$  га тенг бўлиб, тажрибанинг 30-кунда бу кўрсаткич 77,7% га, 60-кунга эса 103,5% га ортанлигини кўришимиз мумкин ( $p < 0,01$ ). Усмон ва бошқалар томонидан каламушларда ўтказилган тажрибаларда цикламати таъсирида креатинин миқдори 51,5% га сийдикчил миқдори эса 7 ҳафтада 30,5% га ортанлиги аниқланган [26]. Адабиёт маълумотларига кўра натрий сикламати доимий киритиш тажриба ҳайвонларида сийдик пуфаги саратони келтириб чиқариши мумкинлиги келтирилган [14].

Цикламати жигар тўқималарига таъсири сезиларли бўлиб, АЛТ ферменти тажрибанинг 30-кунда назоратга қараганда 59,7%га, 60-кунда эса 74,5% ортанлиги аниқланди. Бу ортишлар статистик ишончли бўлди. АСТ ферменти тажрибанинг 30-кунда 8,0% га ортиқлиги статистик жиҳатдан ишончли ( $p < 0,01$ ), 60-кунга 6,7% га ортиқлиги эса – ишончсиз бўлди ( $p > 0,05$ ).

**2-жадвал.** Натрий цикламати қонда углевод алмашинуви кўрсаткичларига таъсири

	Тана вазни, гр	Глюкоза, ммол/л	HbA1c%	Инсулин, мУ/л	HOMA-IR	IRI
Бошланғич ( $n=20$ )	175,8±4,00	4,40±0,09	3,37±0,08	9,50±0,21	1,86	1,67
30-кунга ( $n=20$ )	171,4±4,0	7,14±0,19*	5,74±0,10*	18,67±0,10*	5,9*	5,3*
60-кунга ( $n=13$ )	164,3±5,77	7,46±0,13	5,93±0,07*	15,88±1,06*	5,3*	4,7*

Изоҳ: \* – Бошланғич кўрсаткичга нисбатан  $P < 0,05$ .

**3-жадвал.** Натрий цикламатнинг биокимёвий кўрсаткичларига таъсири

Текширув номи	Бошланғич кўрсаткич (n – 20)	Натрий цикламат 10 мг/к	
		30 кун (n – 20)	60 кун (n – 13)
<b>Оқсил ва азот сақловчи бирикмалар алмашинуви кўрсаткичлари</b>			
Албумин г/л	37,32±0,68	44,3±0,90	43,6±0,78
Умумий оқсил г/л	66,20±0,89	75,8±0,57*	69,6±0,71
Сийдикчил ммол/л	4,99±0,13	6,06±0,21	7,19±0,18**
Креатинин ммол/л	36,66±0,82	68,58±1,10*	78,54±2,18*
<b>Ферментлар</b>			
АЛТ U/l	55,45±2,06	85,56±1,47*	96,74±2,36*
АСТ U/l	113,4±1,9	122,5±1,7	121,0±6,4
<b>Ёғ алмашинуви кўрсаткичлари</b>			
Холестерин ммол/л	1,04±0,02	1,51±0,09*	1,33±0,07
Триглицерид ммол/л	0,67±0,03	0,76±0,04	0,93±0,06
ЗПЛП ммол/л	0,22±0,05	0,24±0,01	0,34±0,03
ЗЮЛП ммол/л	0,53±0,02	0,56±0,02	0,99±0,07
<b>Минерал моддалар алмашинуви кўрсаткичлари</b>			
Na ммол/л	143,7±1,0	151,3±1,36	133,9±1,9
K ммол/л	5,08±0,13	2,93±0,21*	2,81±0,15*
Ca ммол/л	2,09±0,01	0,86±0,02^	0,79±0,02*

Изоҳ: \* – Бошланғич кўрсаткичга нисбатан  $P < 0,05$ .

7 ҳафта давомида каламушларда ўтказилган тажрибалар цикламат таъсирида АЛТ ферментини 79,7% га, АСТ ферментини 61,7% га ортанлигини кўрсатмоқда [26]. Натижаларга кўра, тажриба давомида холестерин ва триглицерид миқдори тажриба бошланишидан аввал 1,04±0,02 ва 0,67±0,03 ммол/л га тенг бўлиб, тажрибанинг 30-кунда тегишли ҳолатда 45,1 ва 13,9% га, 60 кунда эса 27,8 ва 38,2% га ортанлигини кўришимиз мумкин. Илмий адабиётларда цикламат таъсирида умумий холестерин ва триглицерид миқдори 55,4% ва 49,4% га ортанлиги келтирилган [26]. Бу кўрсаткичлар натрий цикламат ёғ алмашинувида салбий таъсир қилишини ифодалайди. Натрий цикламатни киритиш тажрибавий ҳайвонлар қонида ЗПЛП ва ЗЮЛП миқдорига тажрибанинг 30-кунда таъсир қилмагани ҳолда, тажрибанинг 60-кунда ЗПЛП ва ЗЮЛП миқдорини мос равишда 54,5 ва 86,8% га ортишига олиб келди. Усмон ва бошқалар ўтказган тажриба натижалари бизникдан фарқ қилган ҳолда, ЗПЛП миқдорини 66,7% га ортирган бўлса, ЗЮЛП миқдорини 12,7% га камайтирганлигини кўрсатмоқда [26].

Бундан ташқари натрий цикламатнинг сурункали истеъмоли микроэлементлар алмашинувида таъсир кўрсатиб, тажрибанинг 30-кунда  $Na^+$  миқдорини 5,3% га ортишига,  $K^+$  ва  $Ca^{2+}$  миқдорини эса тегишли равишда 43,4 ва 59% га камайтишига, тажриба сўнггида эса  $Na^+$ ,  $K^+$  ва  $Ca^{2+}$  миқдорларини мос равишда 6,8, 45,7 ва 63,4% га камайтишига сабаб бўлиши аниқланди. Микроэлементлар миқдори натрий цикламат таъсирида ичакларда келиб чиқарилган дисбактериоз ривожланиши ҳисобига натрий, кальций ва калий микроэлементларининг сўрилишини бузилиши ҳисобига камайган бўлиши мумкин.

**Хулоса**

Олинган натижалар табиий ширин таъм берувчи модда натрий цикламатнинг 10 мг/кг/кун кундалик рухсат этилган дозаси ҳам организмда углевод алмашинувида таъсир кўрсатиб, узоқ вақт, сурункали қабул қилинса қонда гипергликемия ва инсулинрезистентлик келтириб чиқариши мумкинлигини кўрсатиб берди. Шунингдек натрий цикламат моддаси буйрак функциясига салбий таъсир кўрсатиб, қонда сийдикчил

ва креатинин миқдори кескин ортишига сабаб бўлмоқда. Цикламати жигар тўқимасига таъсири ҳам сезиларли бўлиб, аланинаминотерансфераза ферменти миқдорини ортишига сабаб бўлмоқда. Бундан ташқари цикламати таъсири ҳайвонларида ёғ алмашинуви кўрсаткичларини таъсири охиригача прогрессив ортишига сабаб бўлиши аниқланди. Натрий цикламати ичак микрофлорасига салбий таъсир кўрсатишини микроэлементлар сўрилишининг бузилиши билан боғлаш мумкин. Илмий тадқиқот натижалари цикламати таъсирида моддалар алмашинувидаги бузилишлар, инсулинрезистентлик пайдо бўлиши ва 2-тип қандли диабет ривожланишини олдини олиш учун озиқ-овқат саноатида, салқин ичимликлар ишлаб чиқаришда натрий цикламатидан фойдаланишни камайтириш ёки уни бошқа хавфсиз моддаларга алмаштириш зарур эканлигини кўрсатмоқда.

#### Адабиётлар

1. Margolskee R.F., Dyer J., Kokrashvili Z., Salmon K.S., Plegems E., Daly K., et al. T1R3 and Gustducin in Gut Sense Sugars to Regulate Expression of Na-Glucose Cotransporter 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(38):15075–15080.
2. Maillat E.L., Cui M., Jiang P., Mezei M., Hecht E., Quijada J., et al. Characterization of the binding site of aspartame in the human sweet taste receptor. *Chem Senses*. 2015; 40(8):577–586. doi:10.1093/chemse/bjv045
3. Van Opstal A.M., Kaal I., van den Berg-Huysmans A.A., Hoeksma M., Blonk C., Pijl H., et al. Dietary sugars and non-caloric sweeteners elicit different homeostatic and hedonic responses in the brain. *Nutrition*. 2019; 60:80–86. doi:10.1016/j.nut.2018.09.004
4. Pang M.D., Goossens G.H., Blaak E.E. The Impact of Artificial Sweeteners on Body Weight Control and Glucose Homeostasis. *Front Nutr*. 2021; 7: 598340. doi:10.3389/fnut.2020.598340
5. Dhartiben B.K., Aparnathi K.D. Chemistry and Use of Artificial Intense Sweeteners. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2017; 6(6):1283–1296. doi:10.20546/ijcmas.2017.606.151
6. Hasan H.M., Alkass S.Y., de Oliveira D.S.P. Impact of Long-Term Cyclamate and Saccharin Consumption on Biochemical Parameters in Healthy Individuals and Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Medicina (Lithuania)*. 2023; 59(4):698. doi:10.3390/medicina59040698
7. Ižaković M., Ačkar Đ., Šubarić D. Commonly Used Artificial Sweeteners In Europe. *Hrana u zdravlju i bolesti: znanstveno-stručni časopis za nutricionizam i dijetetiku*. 2021; 10(1):24–34.
8. Singapurwa N.M.A.S., Yunantariningsih I.D.A., Sudarta I.W., Candra I.P., Semariyani A.A.M. Analysis of cyclamate sweeteners in elementary school student's drink in South Denpasar Subdistrict. In: *Journal of Physics: Conference Series*. Vol 1869. IOP Publishing Ltd; 2021. doi:10.1088/1742-6596/1869/1/012021
9. Buchanan T.A., Metzger B.E, Freinkel N., Bergman R.N. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162:1008–1014.
10. King Editor AJF. *Animal Models of Diabetes Methods and Protocols*. <http://www.springer.com/series/7651>
11. Diniz J.A., de Oliveira Pedreira M.E., Moore S.R., Dala-Paula B.M. Artificial sweeteners: regulation, technological implications in food production and health. *Uningá Journal*. 2022; 59(1):eUJ4280. doi:10.46311/2318-0579.59.eUJ4280
12. Saad A., Khan F.A., Hayee A., Nazir M.S. A Review on Potential Toxicity of Artificial Sweeteners vs Safety of Stevia: A Natural Bio-Sweetener. *J Biol Agric Healthc*. 2014; 4(15):137–145.
13. Patil S., Jalal R.A.S., Albar D.H., Bansal S.J., Patil S., Nagara S., et al. Intake of Artificial Sweeteners by Children: Boon or Bane? *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2023; 24(2):137–145. doi:10.5005/jp-journals-10024-3435
14. Bopp B.A., Sonders R.C., Kesterson J.W., Renwick A.G. Toxicological Aspects Of Cyclamate And Cyclohexylamine. *CRC Crit Rev Toxicol*. 1986; 16(3):213–306. doi:10.3109/10408448609037465
15. Xabibullayev S.M., Yuldashev N.M., Mirakbarova N.T. Effect of sugar substitutes on carbohydrate metabolism and their possible role in developing type 2 diabetes. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2023; 15(6):32–36. doi:10.54185/tbem/vol15\_iss6/a6
16. Sanjarbek K., Ugli M., Mukhamedjanovich Y.N., Khusanboy M.N. Metabolic changes in the body as the result of long-term use of artificial sweetener-sodium cyclamate. *Science And Innovation*. 2023; 2(D10):64–70. doi:10.5281/zenodo.10003469
17. Jialal I., Kaur H. The role of toll-like receptors in diabetes-induced inflammation: implications for vascular complications. *Current diabetes reports*. 2012; 12:172–179.
18. Mbambo N.P., Dlamini S.N., Chukwuma C.I., Islam M.S. Comparative effects of commonly used commercially available non-nutritive sweeteners on diabetes-related parameters in non-diabetic rats. *Journal of Food Biochemistry*. 2020; 44(11):e13453.
19. Межгосударственный совет по стандартизации метрологии и сертификации (Мгс).
20. Laksmi W.A.S., Widayanti N.P. Risky Identification of cyclamate on branded and unbranded bubble drink in Denpasar city. *Journal Riset Kesehatan*. 2021; 10(1):40–44. doi:10.31983/jrk.v10i1.6626

21. Del P.S., Bianchi C., Marchetti P. Beta-cell function and anti-diabetic pharmacotherapy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2007; 23:518–527.
22. Purohit V., Mishra S. The truth about artificial sweeteners – Are they good for diabetics? *Indian Heart J*. 2018; 70(1):197–199. doi:10.1016/j.ihj.2018.01.020
23. Kakleas K., Christodoulou F., Karavanaki K. Nonalcoholic fatty liver disease, insulin resistance, and sweeteners: a literature review. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020; 15(2):83–93. doi:10.1080/17446651.2020.1740588
24. El Amrousy D., El-Afify D., Salah S. Insulin resistance, leptin and adiponectin in lean and hypothyroid children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr*. 2022; 22(1):245. doi:10.1186/s12887-022-03318-x
25. Балаева-Тихомирова О.М., Катселсон Е.И., Володко А.С., Фомичёва Н.С., Максимюк Н.Н., Москвина Л.А. Роль адипоцитокинов в гормональной регуляции инсулинорезистентности. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2021; 3(124):21–26. doi:10.34680/2076-8052.2021.3(124).21–26
26. Usman J.N., Abubakar S.M., Gadanya A.M. Comparative effect of Aspartame and Sodium Cyclamate on Lipid Profile, Histology and Biochemical Parameters of Kidney and Liver Function in Albino Rats. *Journal of Biochemistry, Microbiology and Biotechnology*. 2022; 10(1):31–35. doi:10.54987/jobimb.v10i1.660

## ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ЦИКЛАМАТА НАТРИЯ КАК САХАРОЗАМЕНИТЕЛЯ В РАЗВИТИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

С.М. ХАБИБУЛЛАЕВ<sup>1,2</sup>, Н.М. ЮЛДАШЕВ<sup>1</sup>, Н.Т. МИРАКБАРОВА<sup>2</sup>, Ф.М. САБИРОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup>Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

**Цель.** Изучение влияния суточной допустимой дозы цикламата натрия – сахарозаменителя на углеводный обмен у крыс в экспериментальных условиях.

**Материал и методы.** У экспериментальных животных при хроническом действии цикламата натрия наблюдалась гипергликемия. По окончании эксперимента количество глюкозы в сыворотке крови животных увеличилось на 68,4%, а количество гликированного гемоглобина – на 76,0% по сравнению с контролем. На 30-й день эти увеличения были статистически значимыми ( $P > 0,05$ ). На 60-е сутки эксперимента количество инсулина увеличилось на 66,4% ( $P > 0,001$ ), индексы НОМА-IR и IRI (индекс инсулинорезистентности) увеличились в 2,8 раза ( $P > 0,001$ ). При исследовании наблюдали снижение массы тела животных на 7% по сравнению с исходной группой. Повышение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина, повышение НОМА-IR и IRI привело к развитию гипергликемии и инсулинорезистентности.

**Результаты.** На 15-й день опыта количество глюкозы в сыворотке крови животных увеличилось на 29,3% по сравнению с контрольным показателем, а на 30-й день – на 59,5%. На 30-й день это увеличение было статистически значимым ( $P > 0,05$ ). На 15-е сутки эксперимента количество инсулина увеличилось на 88,5% ( $P > 0,001$ ) от контрольного показателя и 68,9% ( $P > 0,001$ ) на 30-е сутки. При проверке массы тела животных было установлено, что на 15-е сутки она увеличилась на 10,9%, на 30-е сутки – на 24,4% по сравнению с контрольной группой. Повышение уровня глюкозы, инсулина, холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности привело к развитию гипергликемии и ожирению.

**Выводы:** Приемлемая суточная доза цикламата натрия, вещества-сахарозаменителя может вызвать гипергликемию и резистентность к инсулину.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, цикламат натрия, НОМА-IR, IRI, сахарный диабет 2 типа, инсулин, непереносимость глюкозы, ЛПВП, ЛПНП.



**Сведения об авторах:**

*Хабибуллаев Санжарбек Муродилла угли* – базовый докторант кафедры медицинской и биологической химии, медицинской биологии и общей генетики Ташкентского педиатрического медицинского института, врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории РНЦЭМП.  
E-mail: sanjarbekxabibullayev@gmail.com

*Юлдашев Насрджан Мухамеджанович* – доктор биологических наук, заведующий кафедрой медицинской и биологической химии Ташкентской медицинской академии.  
E-mail: rambler@mail.ru

*Миракбарова Насиба Тураевна* – заведующая клинико-диагностической лабораторией.  
E-mail: nasibamirakbarova@gmail.com.

*Сабирова Феруза Махмудовна* – врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории РНЦЭМП.  
E-mail: fersabirovamaxmudovna@gmail.com

**Поступила в редакцию:** 17.01.2024

**Information about the authors:**

*Khabibullaev Sanjarbek Murodilla Ugli* – 2-year researcher at the Department of Medical and Biological Chemistry, Medical Biology, and General Genetics of the Tashkent Pediatric Medical Institute. MD at the Clinical and Diagnostic Laboratory of the RRCEM.  
E-mail: sanjarbekxabibullayev@gmail.com

*Yuldashev Nasrjan Mukhamedzhanovich* – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Medical and Biological Chemistry of the Tashkent Medical Academy.  
E-mail: rambler@mail.ru

*Mirakbarova Nasiba Turayevna* – Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory of the RRCEM.  
E-mail: nasibamirakbarova@gmail.com.

*Sabirova Feruza Makhmudovna* – MD at the Clinical and Diagnostic Laboratory of the RRCEM.  
E-mail: fersabirovamaxmudovna@gmail.com

**Received:** 17.01.2024