

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ХАБИБУЛЛАЕВ САНЖАРБЕК МУРОДИЛЛА ЎҒЛИ**

**ШАКАР ЎРНИНИ БОСУВЧИЛАРНИНГ УГЛЕВОД  
АЛМАШИНУВИГА ТАЪСИРИ ВА УЛАРНИНГ ИНСУЛИНГА  
РЕЗИСТЕНТЛИКНИНГ ЮЗАГА КЕЛИШИДАГИ ЭҲТИМОЛИЙ  
АҲАМИЯТИ**

**03.00.01 – Биокимё**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ-2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)**

**Хабибуллаев Санжарбек Муродилла ўғли**

Шакар ўрнини босувчиларнинг углевод алмашинувига

таъсири ва уларнинг инсулинга резистентликнинг

юзага келишидаги эҳтимолий аҳамияти ..... 3

**Хабибуллаев Санжарбек Муродилла ўғли**

Влияние сахарозаменителей на углеводный

обмен и возможная их роль в развитии

инсулинорезистентности ..... 2

**Khabibullaev Sanjarbek Murodilla ugli**

The influence of sweeteners on carbohydrate

metabolism and their possible role in the development

of insulin resistance..... 40

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ХАБИБУЛЛАЕВ САНЖАРБЕК МУРОДИЛЛА ЎҒЛИ**

**ШАКАР ЎРНИНИ БОСУВЧИЛАРНИНГ УГЛЕВОД  
АЛМАШИНУВИГА ТАЪСИРИ ВА УЛАРНИНГ ИНСУЛИНГА  
РЕЗИСТЕНТЛИКНИНГ ЮЗАГА КЕЛИШИДАГИ ЭҲТИМОЛИЙ  
АҲАМИЯТИ**

**03.00.01 – Биокимё**

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ-2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2603 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент педитария тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>Илмий раҳбар:</b>       | <b>Юлдашев Насирджан Мухамеджанович</b><br>биология фанлари доктори, профессор   |
| <b>Расмий оппонентлар:</b> | <b>Сабирава Рихси Абдукадировна</b><br>тиббиёт фанлари доктори, профессор<br><b>Ишигов Ибрагим Агаевич</b><br>тиббиёт фанлари доктори, профессор<br><b>(Қозоғистон Республикаси)</b> |
| <b>Етакчи ташкилот:</b>    | <b>Тошкент давлат стоматология институти</b>   |

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават мажлислар зали. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да куни тарқатилди.  
(2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Г.И. Шайхова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Д.Ш.Алимухамедов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш котиби,  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**М.Ж. Аллаева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси,  
биология фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёнинг ривожланган давлатлар аҳолиси учун ортиқча тана вазни ва семизлик энг жиддий муаммолар ҳисобланади. Тана вазн индекси (ТВИ) тана вазнини (кг) унинг бўй узунлигининг квадратига ( $m^2$ ) нисбати орқали аниқланади.  $ТВИ > 25$  бўлса ортиқча тана вазни,  $ТВИ > 30$  бўлса семизлик ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотиغا кўра, «...ўрнатган бу критерия ривожланган ва ривожланаётган давлатларнинг ёши катта аҳолиси орасида кундан кунга ортиб бормоқда...»<sup>1</sup>. Ҳаёт тарзи ва овқатланиш тамойилларининг ўзгариши семизлик, инсулинрезистентлик, (ИР) метаболик синдром (МС), 2-тип қандли диабет (ҚД), юрак хуружи ва юрак-қон томир касалликлари ва ўлим ҳавф омилларини оширмоқда. ЖССТ таърифига кўра 2-тип ҚД – инсулиннинг тўқима хужайралари билан ўзаро таъсирининг бузилиши натижасида сурункали гипергликемия билан юзага келадиган метаболик касалликдир. Ушбу касалликлар ривожланишига сабаб бўлувчи омиллар турли хил бўлиб, булар орасида озиқ-овқат саноатида кенг қўлланиладиган ширин таъм берувчи моддалар (ШТБ) ва шакар ўрнини босувчи маҳсулотларнинг (ШЎБ) ўзига хос роли мавжуд. Бу моддалар дастлаб арзон ва ширинлилик интенсивлиги юқори бўлганлиги учун кенг қўлланила бошлаган. Қандли диабетнинг 1-типида тавсия этилган бу моддалар, кейинчалик соғлом одамлар томонидан тана вазнини сақлаш ёки камайтириш мақсадида кенг қўламда истеъмол қилинмоқда. Бу маҳсулотлар ширин таъм бериш мақсадида кундалик озиқ-овқат маҳсулотлари, салқин ичимликлар ва тайёр овқат маҳсулотлар таркибига қўшилмоқда. Кун давомида турли хил ШЎБ ва ШТБ тутувчи озиқ-овқат маҳсулотларини истеъмол қилиш, бу моддаларнинг кундалик дозаларини назорат қилиш имкониятини камайтирмоқда. Шу сабабли бу моддаларнинг рухсат этилган дозаларини қайта кўриб чиқиш ва уларнинг таъсирини баҳолаш бугунги куннинг долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддаларнинг организмга таъсирини баҳолаш бўйича қатор мақсадли тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада шакар ўрнини босувчиларнинг патогенетик таъсирини тўлиқ ўрганиш, дунё озиқ-овқат саноатида кенг фойдаланиланаётган шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчиларнинг углевод алмашинувидаги таъсири, уларнинг ИР ва 2-тип ҚД, семизлик, МС ривожланишидаги аҳамиятини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий аҳамият касб этмоқда.

Мамалакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, қандли диабет касаллиги ривожланишини олдини олиш ва унга сабаб бўлувчи омилларни бартараф этиш, касалликни даволаш, асоратланишини камайтириш бўйича муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга

<sup>1</sup> <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>

мўжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишларига мувофиқ, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда ШТБ ва ШЎБ моддаларнинг реализацияси ва истеъмолини назорат қилиш шунингдек бу маҳсулотларнинг қандли диабет ва инсулинрезистентлик ривожланишидаги таъсирини чуқур ўрганиш борасидаги илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон “Юқумли бўлмаган касалликларнинг профилактикасини, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолини жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Хорижий тадқиқотларда ШЎБларнинг организмга таъсири ҳам тажриба ҳайвонларида, ҳам одамларда ўрганилган бўлиб, айниқса тажриба ҳайвонларида ўтказилган 12 ойдан ортиқ тадқиқотларда ШЎБлар истеъмоли овқат истеъмоли ва тана вазнининг ортишига, адипоцитларнинг кўпайиши ва гиперинсулинемияни пайдо бўлишига олиб келиши аниқланган (A.P.Towar, 2016; Q.P.Wang et al., 2018; M.I.Daher et al., 2019). ШЎБ салбий эффе́ктлари уларни озиқ-овқат маҳсулотлари таркибидан чиқариб юборилганда камайганлиги, урғочи ҳайвонларга киритилганда семизлик кейинги авлодларга ирсийланиши ҳам кузатилган. АҚШлик олимлар томонидан олиб борилган тадқиқотларда узоқ муддат давомида ШЎБ истеъмоли одамларда тана вазни ортишига сабаб бўлиши аниқланган (A.P.Towar, 2016; C.Schiano et al., 2021). Кўпгина илмий мақолалар ШЎБ моддаларни узоқ вақт истеъмол қилиш тана вазни ортиши, МС, 2-тип ҚД ва юрак-қон томир касалликлари ривожланиш ҳавфини ошириши мумкин эканлигини кўрсатмоқда. Истеъмол қилиш даврида руҳий зўриқишлар, стресс ёки адреналин кўп ишлаб чиқарилиши юқоридаги ҳавфни янада ошириши мумкин (P.J.Taylor et al., 2019). ШЎБлар сақлайдиган озиқ-овқат маҳсулотларини сурункали истеъмол қилган эркаклар ва аёлларда вазн ортиши, семириб кетиш, ТВИ ва ёғ массасининг ортиши каби ҳавфлар, сўнгги бир қанча илмий тадқиқотларда аниқланган. Миллий саломатлик ва овқатланиш экспертизаси (NHANES, San-Antonio Heart) тадқиқотлар маркази

---

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида” ги Фармони

томонидан қатор кенг қўламли тадқиқотларда ШЎБ моддалар истеъмоли МС ва унинг таркибий қисмларини ривожланишига, қон босими ва қонда глюкоза ортишига олиб келиши аниқланди (J.Nadipelly, 2017; M.Martínez-Venegas et al., 2019; P.J.Taylor et al., 2019; A.A.Alsunni, 2020). Ену ва бошқалар ўз тадқиқотларида ШЎБларни кўп қабул қилиш мактаб ўқувчиларида кардиометаболик ҳавфни оширишини аниқлашган (K.M.Eny et al., 2020).

Ўзбекистонда аҳоли томонидан фойдаланилаётган шакар ўрнини босувчи маҳсулотлар ва ширин таъм берувчи моддаларининг турлари ва ишлаб чиқариш усуллари бўйича (С.К.Жаббарова, 2018; И.Б.Исабаев, 2019; М.Т.Курбанов, Ф.Т.Қосимова, 2021; И.А.Алиева, 2023), шу жумладан ШЎБларнинг организмга токсико-гигиеник таъсири бўйича (Г.И.Шайхова, 2020; А.С.Худайберганов, 2021; О.Л.Элинская, 2022) қатор олимлар томонидан илмий изланишлар олиб борилган, бироқ, бу моддаларнинг углевод алмашинуви ва инсулинрезистентлик ривожланишидаги роли тўлиқ ўрганилмаган.

Юқорида келтирилган маълумотлар тажрибада турли хил ШТБ ва ШЎБ моддаларнинг рухсат этилган кундалик дозаларини сурункали ҳолда киритиб, уларнинг тана вазнини ортишида, углевод алмашинувини бузилишида, инсулинрезистентлик ва қандли диабет ривожланишидаги эҳтимолий аҳамиятини баҳолаш бўйича тадқиқотларни олиб боришни тақозо этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий ишлари режасига мувофиқ №АДСС-30.3 «Касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олишнинг янги технологиялари ва усуллари ишлаб чиқиш орқали аҳоли соғлиғи муҳофазасини такомиллаштириш» (2020-2023 йй.) мавзусидаги амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** озиқ-овқат саноатида кенг қўлланилаётган шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддаларининг углевод алмашинувига таъсирини ҳамда уларнинг инсулинрезистентлик ривожланишидаги эҳтимолий ролини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

шакар ўрнини босувчи табиий моддалар – фруктоза ва стевиани тажриба каламушларида углевод алмашинувига таъсирини баҳолаш;

ширин таъм берувчи сунъий моддалар – сахарин ва натрий цикламатини тажриба каламушларида углевод алмашинувига таъсирини баҳолаш;

шакар ўрнини босувчи табиий ва ширин таъм берувчи сунъий моддаларни организмда алмашинув жараёнларига таъсирини баҳолаш;

шакар ўрнини босувчи табиий ва ширин таъм берувчи сунъий моддаларни инсулинрезистентликни пайдо бўлишидаги аҳамиятини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида вазни 140-200 г бўлган 100 оқ эркак каламушлар, шакар ўрнини босувчи – фруктоза ва стевиа, ширин таъм берувчи – натрий цикламат ва сахарин моддалари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида тажриба каламушларига турли хил шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчиларни киритган ҳолда углевод алмашинувини ва инсулинрезистентликни баҳолаш материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддаларининг углевод алмашинувиға таъсирини баҳолаш учун биокимёвий, иммунофермент ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

шакар ўрнини босувчи (фруктоза ва стевиа) ва ширин таъм берувчи (сахарин ва натрий цикламат) моддалар организмға рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда қонда глюкоза, гликирланган гемоглобин миқдорларини прогрессив ортиб бориши исботланган;

фруктоза ва натрий цикламат организмға рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда жигарда гликоген ва глюкоза миқдорларини кескин камайиши, стевиа ва сахарин таъсирида эса гликоген ва глюкоза миқдорларидаги ўзгаришлар унча аҳамиятли эмаслиги аниқланган;

шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддалар организмға рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда оқсил алмашинуви кўрсаткичларида ўзгаришлар – умумий оқсил ва албумин миқдорларини пасайиши, мочевина ва креатинин миқдорларини ортиши, ёғ алмашинувида ўзгаришлар – холестерин ва триглицеридларни ортиши, турли зичликдаги липопротеидлар миқдорида ҳам ўзгаришлар бўлиши аниқланган;

шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддалар организмға рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда ИР индексини 2-3 мартагача ортиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

тадқиқот натижалари шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддалар рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда организмда бир қатор метаболик ўзгаришларни, шу жумладан, углевод алмашинувида ҳам анча аҳамиятли ўзгаришларни келтириб чиқариб, ИР индексини 2-3 баравар оширишини кўрсатган;

ушбу натижалар шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддалар қўллашда маълум қонун-қоидаларға мутлақ бўйсунишни, яъни уларни бир мартаба ҳамда кунлик рухсат этилган дозаларини орттириб юбормасликни талаб этиши асосланган;

шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддаларни бугунги кундаги кенг ва назоратсиз ишлатилиши, уларнинг кунлик дозаларига ҳам аниқлик киритишни зарурлигини тақозо этган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган биокимёвий, иммунофермент ва статистик тадқиқот усуллари асосида шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддаларининг углевод алмашинувиға таъсирини баҳолашнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий

тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шакар ўрнини босувчилар ва ширин таъм берувчи моддаларни рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали қўлланилиши углевод алмашинувини бузилиши ҳамда инсулинрезистентлик ҳолатига олиб келишини илк бор исботланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддаларни озиқ-овқат саноатида кенг қўлланилаётганлигини ҳисобга олган ҳолда, уларнинг рухсат этилган суткалик дозаларда қайта кўриб чиқиш ва уларнинг янги ҳавфсиз дозаларини ишлаб чиқишни талаб қилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.**

Шакар ўрнини босувчиларнинг углевод алмашинувига таъсири ва уларнинг инсулинга резистентликнинг юзага келишидаги эҳтимолий аҳамияти бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* илк бор шакар ўрнини босувчи (фруктоза ва стевиа) ва ширин таъм берувчи (сахарин ва натрий цикламати) моддалар организмга рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда қонда глюкоза, гликирланган гемоглобин миқдорларини прогрессив ортиб бориши илмий асосланганлиги бўйича таклифлар Тошкент педиатрия тиббиёт институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 31 мартда 03/13-сон билан тасдиқланган «Шакар ўрнини босувчиларнинг углевод алмашинувига таъсири ва уларнинг инсулинрезистентлик пайдо бўлишидаги ролини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий марказининг Экспериментал лаборатория ва виварий бўлими бўйича 04.07.2023 йилдаги 296<sup>И</sup>-сон ҳамда Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитаси бўйича 15.08.2023 йилдаги 42-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 05/08-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи маҳсулотларнинг рухсат этилган дозаларининг истеъмоли ҳам гипергликемия ва гликирланган гемоглобин миқдорлари ортишига сабаб бўлишини ҳисобга олган ҳолда улар истеъмолини назорат қилиш, чеклаш, бошқа ҳавфсиз турларига алмаштириш ёки ҳавфсиз дозаларини ишлаб чиқиш уларнинг организмга зарарли таъсирини камайтиради ва гипергликемия ривожланишини олдини олиш йўллари яратишга назарий асос бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи маҳсулотларларнинг ҳавфсиз дозалари яратиш орқали гипергликемия ҳолатини ташхислаш учун бир нафар истеъмолчи ҳисобига бюджетдан ташқари маблағларни 159200 сўмга иқтисод қилиш имконини беради;

*иккинчи илмий янгилик:* фруктоза ва натрий цикламати организмга рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда жигарда гликоген ва глюкоза миқдорларини кескин камайиши, стевиа ва сахарин таъсирида эса

гликоген ва глюкоза миқдорларидаги ўзгаришлар унча аҳамиятли эмаслиги бўйича таклифлар Тошкент педиатрия тиббиёт институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 31 мартда 03/13-сон билан тасдиқланган «Шакар ўрнини босувчиларнинг углевод алмашинувига таъсири ва уларнинг инсулинрезистентлик пайдо бўлишидаги ролини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Экспериментал лаборатория ва виварий бўлими бўйича 04.07.2023 йилдаги 296<sup>И</sup>-сон ҳамда Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитаси бўйича 15.08.2023 йилдаги 42-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 05/08-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* фруктоза ва ва натрий цикламати организмга рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда жигарда гликоген ва глюкоза миқдорларини кескин камайгандиги сабабли улар учун бошқа хавфсиз дозалар ишлаб чиқиш ёки бошқа зарарсиз маҳсулотлар билан алмаштириш организмда агликогенез касалликларини олдини олади. *Иқтисодий самарадорлиги:* шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддаларнинг организмга рухсат этилган суткалик дозаларини қайта кўриб чиқиш, улар миқдорини камайтириш ва реализациясини назоратини кучайтириш уларнинг жигарда углевод алмашинуви бузилишини баҳолаш учун бир нафар истеъмолчи ҳисобига бюджетдан ташқари маблағларни 305500 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

*учинчи илмий янгилик:* шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддалар организмга рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда оқсил алмашинуви кўрсаткичларида ўзгаришлар - умумий оқсил ва альбумин миқдорларини пасайиши, мочевина ва креатинин миқдорларини ортиши, ёғ алмашинувида ўзгаришлар - холестерин ва триглицеридларни ортиши, турли зичликдаги липопротеидлар миқдорида ҳам ўзгаришлар бўлиши аниқланлиги бўйича таклифлар Тошкент педиатрия тиббиёт институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 31 мартда 03/13-сон билан тасдиқланган «Шакар ўрнини босувчиларнинг углевод алмашинувига таъсири ва уларнинг инсулинрезистентлик пайдо бўлишидаги ролини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Экспериментал лаборатория ва виварий бўлими бўйича 04.07.2023 йилдаги 296<sup>И</sup>-сон ҳамда Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитаси бўйича 15.08.2023 йилдаги 42-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 05/08-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддаларнинг организмга рухсат этилган суткалик дозаларини қайта кўриб чиқиш, улар миқдорини камайтириш ва реализациясини назоратини кучайтириш уларнинг ёғ алмашинуви бузилишига, атеросклероз ва дислипидемиялар ривожланишга таъсирини камайтиради.

*Иқтисодий самарадорлиги:* шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддаларнинг организмга рухсат этилган суткалик дозаларини қайта кўриб чиқиш, улар миқдорини камайтириш ва реализацияси назоратини кучайтириш уларнинг ёғ алмашинувига салбий таъсирини, атеросклероз ва дислипидемиялар ривожланишдаги эҳтимолий аҳамиятини баҳолаш учун бир нафар истеъмолчи ҳисобига бюджетдан ташқари маблағларни 108900 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

*тўртинчи илмий янгилик:* шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддалар организмга рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда ИР индексини 2-3 мартагача ортиши аниқланлиги бўйича таклифлар Тошкент педиатрия тиббиёт институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 31 мартда 03/13-сон билан тасдиқланган «Шакар ўрнини босувчиларнинг углевод алмашинувига таъсири ва уларнинг инсулинрезистентлик пайдо бўлишидаги ролини баҳолаш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий марказининг Экспериментал лаборатория ва виварий бўлими бўйича 04.07.2023 йилдаги 296<sup>И</sup>-сон ҳамда Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитаси бўйича 15.08.2023 йилдаги 42-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 05/08-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддаларнинг организмга рухсат этилган суткалик дозалари ва реализацияси назоратини кучайтириш, дозалар миқдорини қайта кўриб чиқиш, улар миқдорини камайтириш ёки зазарсиз турларига алмаштириш инсулинрезистентлик ва 2-тип қандли диабет ривожланиш ҳавфини 2-3 марта камайтиради ва инсулинрезистентлик ривожланишини олдини олиш йўллари яратишга назарий асос бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддалар истеъмолини назорат қилиш натижасида инсулин резистентликни ташҳислаш сарф харажатларини ҳар бир истеъмолчи ҳисобига бюджетдан ташқари маблағларни 1456000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, тадқиқот мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифига бағишланган, унинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Шакар ўрнини босувчиларнинг турлари, моддалар алмашинувига таъсири**» деб номланган биринчи бобида мавзунинг асослашда хорижий ва маҳаллий илмий манбаларнинг таҳлили келтирилган. Ушбу боб шакар ўрнини босувчиларнинг турлари тавсифига, уларнинг таъм рецепторлари ҳамда семизлик ва турли касалликлар ривожланишидаги ролига бағишланган.

Диссертациянинг «**Тажрибавий тадқиқот материали ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширув гуруҳлари ҳақида умумий маълумотлар ва тадқиқот усуллари баён этилган. Ҳайвонлар ЎзР ССВ хузуридаги Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги кўмитасининг виварийсида, хона ҳарорати  $22\pm 3^{\circ}\text{C}$ , нисбий намлик 30-70 %, 12 соат ёруғ ва 12 соат қоронғи ҳолатда сақланди. Каламушларни сақлаш ва озиклантириш ГОСТ 33215-2014 талаблари асосида бажарилди. Барча қон таҳлиллар ва жигар тўқимасида гликоген миқдорини аниқлаш Тошкент педиатрия тиббиёт институти Илмий-тадқиқот лабораториясида ўтказилди. Тадқиқот протоколи ЎзР ССВ қошидаги Этика кўмитаси томонидан маъқулланган (№4/19-1667. 20.05.2022). Ҳайвонлар тасодифий равишда 25 тадан 4 гуруҳга ажратилди. 1- ва 2-гуруҳларга табиий ШЎБ моддалар – фруктоза 600 мг/кг, стевиа эса 18 мг/кг дозада, сувда эритилган ҳолда 2 ой давомида кунига 1 маҳал оғиз орқали киритилди. 3- ва 4-гуруҳларга сунъий ширин таъм берувчи (ШТБ) моддалар – сахарин 5 мг/кг ва натрий цикламати 10 мг/кг дозада юқоридаги схемада киритилди (M. Spencer et al., 2016; O.N. Azeez et al., 2019; M.D. Pang et al., 2021). Тажриба бошланишидан аввал ҳайвонларидан глюкоза, инсулин, гликирланган гемоглобин, глюкоза толерантлик тести (ГТТ) ва биокимёвий текширувлар учун енгил эфир наркози остида қон олинди ва бу натижаларга контроль сифатида қаралди. 30 ва 60 кундан сўнг ҳайвонлардан яна қон олиниб, текширувлар ўтказилди ва натижалар орасидаги фарқлар аниқланди. Ҳар бир гуруҳдан тажриба бошлашдан аввал 5 тадан каламуш олиниб, диэтил эфири ёрдамида ухлатилиб, декапитация қилинди ҳамда жигардаги глюкоза ва гликоген миқдори аниқланди. Тажриба тугагандан сўнг барча гуруҳлардан 5 тадан каламуш декапитация қилиниб, жигарда глюкоза ва гликоген миқдори текширилди ва натижалар орасидаги фарқлар аниқланди.

ШЎБ ва ШТБ маҳсулотлар «НоваПродукт АГ» МЧЖ (Москва) Россия корхонасида ишлаб чиқарилган ва улар Тошкент шаҳрида жойлашган Angeley food МЧЖ га қарашли “Корзинка” савдо дўконларидан сотиб олинди.

Таҳлилларни ўтказиш учун қон дум венадан олинди. Бунинг учун каламушлар думи бир неча минут иссиқ сувга (40-50 °С) солинди. Дум венасига 24 G игна киритилиб, қон гелли сариқ пробиркага йиғилди ва TDZ4-WS центрифугасида (ХХР) 3000 айл/мин тезликда 5 минут давомида шаклли элементлардан ажратилди. Гемолизга учраган қон синамалари тажрибага олинмади. Қон плазмасининг биокимёвий кўрсаткичлари HumanStar 100 (ГФР) автоматик биокимёвий анализатори ёрдамида аниқланди. Инсулин миқдори Mindray MR 96A (ХХР) яримавтомат иммунофермент анализаторида Rat Insulin, ELISA Kit (АҚШ) реагенти ёрдамида аниқланди. ГТТни ўтказиш учун туни билан оч қолган ҳайвонлардан эрталаб қон олинган, атравматик зонд орқали ошқозонга глюкоза эритмаси 2 г/кг дозада киритилди. Кейин ҳайвонлардан 30, 60, 90 ва 120 минутдан сўнг яна қон олинди. Олинган қонларда глюкоза миқдори аниқланди ва натижалар асосида “глюкоза концентрацияси–вақт” эгри чизиғи чизилди ҳамда бу эгри чизиқ остидаги юза ҳисоблаб чиқилди (Area under curve AUC – mmol h/l). Жигар тўқимасида гликоген миқдорини антрон реактиви ёрдамида аниқланди (С.Е. Северин, 1989). Тадқиқотда инсулинрезистентликни баҳолашда унинг инсулинли индексларидан – НОМА-IR, FIRI, Caro ва QUICKI, ноинсулинли индекслардан – ТГ/ЗЮЛП индекси (триглицерид/зичлиги юқори липопротеидлар), Триглицерид-глюкоза индекси (ТГИ), Метаболик индекслардан (МИ) фойдаланилди.  $\beta$ -ҳужайраларнинг функционал фаоллиги куйидагича ҳисобланди:  $\beta$ -ҳужайраларнинг функционал фаоллиги = 20 x ИРИ (мкЕд/мл) / ГПН (ммоль/л) – 3,5). Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш JMP statistical software дастур пакетидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди, фарқлар аҳамияти эса One way Anova ва Nonparametric Comparisons For Each Pair Using Wilcoxon Method орқали аниқланди.

Диссертациянинг «**Табиий шакар ўрнини босувчи моддаларнинг углевод алмашинуви таъсирини баҳолаш**» деб номланган учинчи бобида табиий ШЎБ моддалар – фруктоза ва стевиани углевод алмашинуви кўрсаткичларига таъсири натижалари келтирилган. Натижалар фруктозани узоқ ва доимий киритишда қонда глюкоза миқдорини прогрессив ўсишини кўрсатди: у тажрибанинг 30-куни бошланғич кўрсаткичдан 59,9 % га, 60-куни эса 74,9 % га юқори бўлди (1-жадвал). Бунда инсулин миқдори ҳам бошланғич кўрсаткичдан 30- ва 60-кунлари мос равишда 69,0 ва 59,0 % га юқори бўлди. Гликирланган гемоглобин миқдори ҳам бошланғич кўрсаткичга нисбатан 30-куни – 66,5 % га ва 60-куни – 70,5 % га юқори бўлди.

Стевиа ҳам узоқ ва доимий киритилганда қонда углевод алмашинуви кўрсаткичларидаги ўзгаришлар фруктозадаги каби бўлди: тажрибанинг 30-куни глюкоза миқдори бошланғич кўрсаткичдан 39,6 % га, 60-куни эса 66,2 % га юқори бўлди. Инсулин миқдори эса бошланғич кўрсаткичдан 30- ва 60-кунлари мос равишда 49,3 ва 16,3 % га юқори бўлди. Гликирланган

гемоглобин миқдори ҳам бошланғич кўрсаткичга нисбатан 30-куни – 46,8 % га ва 60-куни – 64,7 % га юқори бўлди.

Натижалар фруктоза ва стевиани узоқ вақт давомида доимий киритиш гипергликемия ва гиперинсулинемияга олиб келиши мумкинлигини кўрсатди.

### 1-жадвал

#### Табиий ШЎБ моддаларнинг қонда углевод алмашинуви кўрсаткичларига таъсири ( $M \pm m$ )

| Кунлар                                    | ШЎБ      | Глюкоза, ммоль/л | НвА1С, %     | Инсулин, мU/л |
|---|----------|------------------|--------------|---------------|
| <b>Бошланғич</b><br>( <i>n</i> = 20)      | Фруктоза | 4,26 ± 0,11      | 3,22 ± 0,10  | 10,50 ± 0,20  |
|   | Стевиа   | 4,57 ± 0,11      | 3,64 ± 0,09  | 12,41 ± 0,42  |
| <b>Тажриба 30-кун</b><br>( <i>n</i> = 20) | Фруктоза | 6,81 ± 0,16*     | 5,36 ± 0,13* | 17,74 ± 0,33* |
|   | Стевиа   | 6,38 ± 0,15*     | 5,34 ± 0,11* | 18,53 ± 0,42* |
| <b>Тажриба 60-кун</b><br>( <i>n</i> = 18) | Фруктоза | 7,45 ± 0,16*     | 5,49 ± 0,08* | 16,69 ± 1,00* |
|   | Стевиа   | 7,59 ± 0,19*     | 5,99 ± 0,09* | 14,44 ± 0,44* |

Изоҳ: \* -  $P < 0,05$  бошланғичга нисбатан;

ШЎБларни организмда моддалар алмашинувида таъсирини натижалари 2-жадвалда келтирилган. Умумий оксил миқдори фруктоза киритилганида тажрибанинг сўнгида бошланғич кўрсаткичга нисбатан 15,3, стевиа киритилганида эса 7,2 % камайди (2-жадвал).

Альбумин миқдорини пасайиши фақат стевиа киритилганида кузатилди. Мочевина миқдори фруктоза 1 ой киритилганида бошланғич кўрсаткичдан 19,6 % камайган бўлса, тажриба сўнгида 28,3 % га ортди. Стевиа киритилганида эса мочевина миқдори кўрсаткичдан мос равишда 1- ва 2-ойда 49,9 ва 29,3 % га юқори бўлди. Фруктоза киритилганида қонда креатинин миқдори тажрибанинг 30- ва 60-кунлари мос равишда 107,7 ва 111,0 % га ортиқ бўлди. Стевиа киритилганида эса бу кўрсаткичлар мос равишда 95,0 ва 81,4 % га ортиқ бўлди.

Фруктозанинг жигар ферментларига таъсири ўрганилганда фақат АЛТ фаоллигини 30- ва 60-кунларида бошланғичга нисбатан 55,7 ва 69,2 % га юқорилиги аниқланди. Стевиа киритилганида АЛТ фаоллиги 30- ва 60-кунлари 47,8 ва 35,5 % га юқори бўлди. Бунда тажрибанинг 30-куни АСТ фаоллиги бошланғич кўрсаткичдан 23,3 % га ортиқ бўлиб, тажриба охирида у бошланғич кўрсаткич даражасига тушди.

**Табиий шакар ўрнини босувчиларни қондаги биокимёвий  
кўрсаткичларига таъсири (M±m)**

| Кўрсаткич  | ШЎБ      | Бошланғич     | 30-кун        | 60-кун        |
|--|----------|---------------|---------------|---------------|
| <i><b>Оқсил ва азот сақловчи моддалар алмашинуви кўрсаткичлари</b></i> |          |               |               |               |
| Умумий оқсил, г/л  | Фруктоза | 63,80 ± 0,70  | 65,90 ± 0,76  | 54,33 ± 1,02* |
|  | Стевиа   | 70,53 ± 0,95  | 71,80 ± 1,02  | 65,44 ± 1,19* |
| Альбумин, г/л  | Фруктоза | 39,24 ± 0,67  | 39,60 ± 0,67  | 40,83 ± 0,90  |
|  | Стевиа   | 40,98 ± 0,71  | 37,88 ± 1,03* | 33,56 ± 0,91* |
| Мочевина, ммоль/л  | Фруктоза | 4,75 ± 0,13   | 3,82 ± 0,22*  | 6,07 ± 0,2*   |
|  | Стевиа   | 5,12 ± 0,12   | 7,68 ± 0,22*  | 6,62 ± 0,24*  |
| Креатинин,<br>мкмоль/л   | Фруктоза | 36,50 ± 1,07  | 75,80 ± 0,72* | 77,00 ± 1,54* |
|  | Стевиа   | 43,81 ± 0,95  | 85,46 ± 2,60* | 79,47 ± 1,60* |
| <i><b>Ферментлар</b></i>   |          |               |               |               |
| АЛТ, бирл./л   | Фруктоза | 56,65 ± 1,15  | 88,22 ± 3,67* | 95,83 ± 1,91* |
|  | Стевиа   | 88,05 ± 2,18  | 130,13±2,43*  | 119,34±5,56*  |
| АСТ, бирл./л   | Фруктоза | 112,90 ± 2,16 | 109,70 ± 2,58 | 102,39 ± 1,74 |
|  | Стевиа   | 127,52 ± 2,94 | 156,8 ± 3,67* | 131,79 ± 5,59 |
| <i><b>Ёғ алмашинуви кўрсаткичлари</b></i>                              |          |               |               |               |
| Холестерин, ммоль/л  | Фруктоза | 1,00 ± 0,02   | 1,15 ± 0,06*  | 1,37 ± 0,06*  |
|  | Стевиа   | 1,48 ± 0,07   | 1,75 ± 0,05*  | 1,59 ± 0,07   |
| Триглицерид,<br>ммоль/л  | Фруктоза | 0,71 ± 0,03   | 0,65 ± 0,04   | 1,04 ± 0,12*  |
|  | Стевиа   | 0,67 ± 0,02   | 0,77 ± 0,03*  | 0,63 ± 0,02   |
| ЗЖПЛП, ммоль/л   | Фруктоза | 0,19 ± 0,01   | 0,18 ± 0,01   | 0,27 ± 0,01*  |
|  | Стевиа   | 0,13 ± 0,01   | 0,15 ± 0,01   | 0,13 ± 0,01   |
| ЗПЛП, ммоль/л  | Фруктоза | 0,14 ± 0,01   | 0,13 ± 0,01   | 0,21 ± 0,01*  |
|  | Стевиа   | 0,90 ± 0,03   | 0,87 ± 0,03   | 0,85 ± 0,04   |
| ЗЮЛП, ммоль/л  | Фруктоза | 0,51 ± 0,03   | 0,44 ± 0,03   | 0,42 ± 0,02*  |
|  | Стевиа   | 0,70 ± 0,02   | 0,66 ± 0,02   | 0,65 ± 0,02   |
| АК   | Фруктоза | 1,21 ± 0,23   | 1,72 ± 0,12*  | 2,35 ± 0,16*  |
|  | Стевиа   | 1,12 ± 0,07   | 1,09 ± 0,05   | 1,45 ± 0,07*  |
| <i><b>Минерал моддалар алмашинуви кўрсаткичлари</b></i>                |          |               |               |               |
| Na <sup>+</sup> , ммоль/л  | Фруктоза | 143,29 ± 0,64 | 146,77 ± 0,92 | 135,26 ± 1,46 |
|  | Стевиа   | 141,57 ± 1,43 | 135,11 ± 1,48 | 139,94 ± 1,18 |
| K <sup>+</sup> , ммоль/л   | Фруктоза | 5,90 ± 0,20   | 3,22 ± 0,19*  | 3,77 ± 0,08*  |
|  | Стевиа   | 5,38 ± 0,11   | 5,05 ± 0,10   | 4,04 ± 0,13*  |
| Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л   | Фруктоза | 2,10 ± 0,01   | 1,01 ± 0,02*  | 0,89 ± 0,02*  |
|  | Стевиа   | 2,17 ± 0,03   | 2,08 ± 0,02   | 1,98 ± 0,03*  |

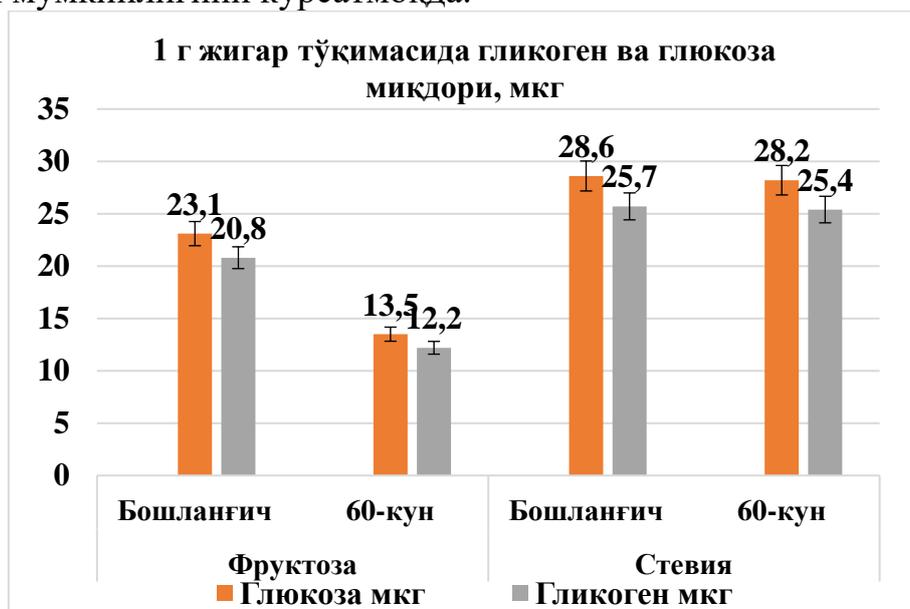
Изоҳ: \* - P < 0,05 бошланғичга нисбатан;

Фруктозанинг ёғлар алмашинувида таъсири ўрганилганда умумий холестерин, триглицеридлар, ЗЖПЛП ва ЗПЛП лар миқдори тажриба сўнггида сезиларли ортгани аниқланди. ЗЮЛП миқдори эса бошланғич кўрсаткичга нисбатан 17,7 % га пасайди. Бу ўзгаришлар АКни 94,2 % га ортишига олиб келди. Ҳайвонларга стевиа киритилганида эса ёғлар алмашинувидаги

ўзгаришлар анча камроқ бўлиб, АК 60-куни бошланғич кўрсаткичдан 29,5 % га юқори бўлди. Бу натижалар фруктозанинг узок муддат сурункали истеъмоли ёғлар алмашинувига салбий таъсир кўрсатиб, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия ва АКнинг ортишига сабаб бўлиши мумкинлигини исботлайди.

Фруктозанинг микроэлементлар алмашинувига таъсири ўрганилганда, натрий миқдори тажриба давомида сезиларли даражада ўзгармади. Калий миқдори эса тажрибанинг 30- ва 60-кунларида мос равишда 45,4 ва 36,1 % га камайди. Кальций миқдори ҳам бошланғич кўрсаткичга нисбатан тажриба ярмида 51,9 %га, тажриба сўнгида эса 57,6 % камайди. Каламушларга стевиа киритилганида ҳам натрий миқдорида ўзгариш бўлмади. Калий миқдори 60-куни 24,9 % га, кальций миқдори эса 8,8 % га камайди.

Фруктоза киритишнинг 60-кунида жигар тўқимасида глюкоза ва гликоген миқдорини бошланғичга нисбатан деярли 2 баробар камайганлиги аниқланди (1-расм). Стевиа киритилганида эса жигарда глюкоза ва гликоген миқдори бошланғич кўрсаткичдан деярли ўзгармади. Демак, натижалар фруктоза таъсирида жигарда углевод алмашинуви бузилиб, гликоген ҳосил бўлиши камайиши мумкинлигини кўрсатмоқда.



1-расм. Фруктоза ва стевиа таъсирида жигар тўқимасида глюкоза ва гликоген миқдорининг ўзгариши

Диссертациянинг «Сунъий ширин таъм берувчиларнинг углевод алмашинувига таъсири» деб номланган тўртинчи бобида сунъий ШТБ моддалар – натрий цикламат ва сахаринни углевод алмашинуви кўрсаткичларига таъсири натижалари келтирилган. Натижалар натрий цикламатини узок ва доимий киритишда ҳам қонда глюкоза миқдорини прогрессив ўсишини кўрсатди: у тажрибанинг 30-куни бошланғич кўрсаткичдан 62,3, 60-куни эса 69,6 % га юқори бўлди (3-жадвал). Бунда инсулин миқдори бошланғич кўрсаткичдан 30- ва 60-кунлари мос равишда 96,5 ва 67,2 % га юқори бўлди. Гликирланган гемоглобин миқдори бошланғич кўрсаткичга нисбатан 30-куни – 70,3 % га ва 60-куни – 76,0 % га юқори бўлди.

**Сунъий ширин таъм берувчи моддаларнинг қонда углевод алмашинуви  
кўрсаткичларига таъсири (M±m)**

| Кунлар                                      | ШЎБ      | Глюкоза,<br>ммоль/л | НьА1С<br>%   | Инсулин,<br>mU/L |
|---|----------|---------------------|--------------|------------------|
| <b>Бошланғич</b><br>(n = 20)                | ЦиклаMAT | 4,40 ± 0,09         | 3,37 ± 0,08  | 9,50 ± 0,21      |
|   | Сахарин  | 4,40 ± 0,09         | 3,4 ± 0,11   | 12,5 ± 0,65      |
| <b>Тажриба</b><br><b>30-кун</b><br>(n = 20) | ЦиклаMAT | 7,14 ± 0,19*        | 5,74 ± 0,10* | 18,67 ± 0,10*    |
|   | Сахарин  | 6,75 ± 0,16*        | 5,6 ± 0,08*  | 17,6 ± 0,73*     |
| <b>Тажриба</b><br><b>60-кун</b><br>(n = 18) | ЦиклаMAT | 7,46 ± 0,13*        | 5,93 ± 0,07* | 15,88 ± 1,06*    |
|   | Сахарин  | 7,94 ± 0,12*        | 6,2 ± 0,02*  | 15,4 ± 0,58*     |

*Изоҳ: \* - P < 0,05 бошланғичга нисбатан;*

Сахарин ҳам узоқ ва доимий киритилганда қонда углевод алмашинуви кўрсаткичларидаги ўзгаришлар циклаMATдаги каби бўлди: тажрибанинг 30-куни глюкоза миқдори бошланғич кўрсаткичдан 53,4 % га, 60-куни эса 80,5 % га юқори бўлди. Инсулин миқдори бошланғич кўрсаткичдан 30- ва 60-кунлари мос равишда 40,8 ва 23,2 % га юқори бўлди. Гликирланган гемоглобин миқдори бошланғич кўрсаткичга нисбатан 30-куни – 64,7 % га ва 60-куни – 82,4 % га юқори бўлди.

Натижалар циклаMAT ва сахарин узоқ вақт давомида доимий киритиш гипергликемия ва гиперинсулинемияга олиб келиши мумкинлигини кўрсатди.

ШТБларни организмда моддалар алмашинуви таъсирини натижалари 4-жадвалда келтирилган. Умумий оқсил миқдори циклаMAT киритилганида тажрибанинг 30-кунида бошланғич кўрсаткичга нисбатан 14,5, 60-куни эса 5,1 %га ортди (4-жадвал). Ушбу ортиш альбумин миқдорини ортиши фониди кечди: альбумин миқдори 30- ва 60-кунлари бошланғич кўрсаткичдан мос равишда 18,7 ва 16,8 % га юқори бўлди. Бунда мочевина миқдори бошланғич кўрсаткичдан 30- ва 60-кунлари мос равишда 21,4 ва 44,1 % га юқори бўлди. Креатинин миқдори ҳам тажрибанинг 30- ва 60-кунлари мос равишда 87,1 ва 114,2 % га ортиқ бўлди.

Сахарин киритилганида эса оқсил миқдорида пасайиш кузатилди: 30-куни у бошланғич кўрсаткичдан 8,4 %га, 60-куни эса 19,3 % га паст бўлди. Бу пасайиш альбумин миқдорини пасайиши билан бирга кечди: у 30-куни бошланғич кўрсаткичдан 29,0 %га, 60-куни эса 33,2 % га паст бўлди. Сахарин киритилганда мочевина миқдори бошланғич кўрсаткичдан 30- ва 60-кунлари мос равишда 54,0 ва 31,9 % га юқори бўлди. Креатинин миқдори ҳам тажрибанинг 30- ва 60-кунлари мос равишда 78,0 ва 84,7 % га ортиқ бўлди.

**Сунъий ширин таъм берувчиларни қондаги биокимёвий  
кўрсаткичларга таъсири (M±m)**

| Кўрсаткич   | ШТБ      | Бошланғич     | 30-кун         | 60-кун         |
|---|----------|---------------|----------------|----------------|
| <i>Оқсил ва азот сақловчи бирикмалар алмашинуви кўрсаткичлари</i> |          |               |                |                |
| Умумий оқсил, г/л   | ЦиклаMAT | 66,20 ± 0,89  | 75,8 ± 0,57*   | 69,6 ± 0,71*   |
|   | Сахарин  | 72,24 ± 1,28  | 66,21 ± 1,05*  | 58,31 ± 0,92*  |
| Альбумин, г/л   | ЦиклаMAT | 37,32 ± 0,68  | 44,3 ± 0,90*   | 43,6 ± 0,78*   |
|   | Сахарин  | 42,57 ± 1,12  | 30,21 ± 0,75*  | 28,43 ± 1,24*  |
| Мочевина, ммоль/л   | ЦиклаMAT | 4,99 ± 0,13   | 6,06 ± 0,21*   | 7,19 ± 0,18*   |
|   | Сахарин  | 5,45 ± 0,13   | 8,39 ± 0,20*   | 7,19 ± 0,18*   |
| Креатинин,<br>мкмоль/л  | ЦиклаMAT | 36,66 ± 0,82  | 68,58 ± 1,10*  | 78,54 ± 2,18*  |
|   | Сахарин  | 47,25 ± 1,16  | 84,11 ± 1,79*  | 87,25 ± 2,10*  |
| <i>Ферментлар</i>   |          |               |                |                |
| АЛТ, бирл./л  | ЦиклаMAT | 55,45 ± 2,06  | 85,56 ± 1,47*  | 96,74 ± 2,36*  |
|   | Сахарин  | 71,40 ± 2,27  | 124,1 ± 4,27*  | 120,72 ± 4,03* |
| АСТ, бирл./л  | ЦиклаMAT | 113,4 ± 1,9   | 122,5 ± 1,7*   | 121,0 ± 6,4    |
|   | Сахарин  | 119,58 ± 6,08 | 160,15 ± 6,18* | 170,14 ± 5,97* |
| <i>Ёғ алмашинуви кўрсаткичлари</i>                                |          |               |                |                |
| Холестерин,<br>ммоль/л  | ЦиклаMAT | 1,04 ± 0,02   | 1,51 ± 0,09*   | 1,33 ± 0,07*   |
|   | Сахарин  | 1,65 ± 0,09   | 1,33 ± 0,07*   | 1,40 ± 0,07*   |
| Триглицерид,<br>ммоль/л   | ЦиклаMAT | 0,67 ± 0,03   | 0,76 ± 0,04    | 0,93 ± 0,06*   |
|   | Сахарин  | 0,93 ± 0,07   | 0,78 ± 0,05*   | 0,86 ± 0,05    |
| ЗЖПЛП, ммоль/л  | ЦиклаMAT | 0,13 ± 0,01   | 0,15 ± 0,01    | 0,19 ± 0,01*   |
|   | Сахарин  | 0,19 ± 0,01   | 0,16 ± 0,01*   | 0,17 ± 0,01    |
| ЗПЛП, ммоль/л   | ЦиклаMAT | 0,22 ± 0,05   | 0,24 ± 0,01    | 0,34 ± 0,03*   |
|   | Сахарин  | 0,64 ± 0,04   | 0,57 ± 0,03    | 0,47 ± 0,03*   |
| ЗЮЛП, ммоль/л   | ЦиклаMAT | 0,53 ± 0,02   | 0,56 ± 0,02    | 0,99 ± 0,07*   |
|   | Сахарин  | 0,68 ± 0,02   | 0,53 ± 0,02*   | 0,47 ± 0,02*   |
| АК  | ЦиклаMAT | 1,02 ± 0,09   | 1,86 ± 0,32*   | 0,69 ± 0,08*   |
|   | Сахарин  | 1,41 ± 0,09   | 1,62 ± 0,19    | 2,12 ± 0,22*   |
| <i>Минерал моддалар алмашинуви кўрсаткичлари</i>                  |          |               |                |                |
| Na <sup>+</sup> , ммоль/л   | ЦиклаMAT | 143,7 ± 1,0   | 151,3 ± 1,36*  | 133,9 ± 1,9*   |
|   | Сахарин  | 140,26 ± 1,57 | 132,12 ± 1,4*  | 118,10 ± 5,60* |
| K <sup>+</sup> , ммоль/л  | ЦиклаMAT | 5,08 ± 0,13   | 2,93 ± 0,21*   | 2,81 ± 0,15*   |
|   | Сахарин  | 5,34 ± 0,80   | 3,86 ± 0,15*   | 3,05 ± 0,10*   |
| Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л  | ЦиклаMAT | 2,09 ± 0,01   | 0,86 ± 0,02*   | 0,79 ± 0,02*   |
|   | Сахарин  | 2,12 ± 0,04   | 1,82 ± 0,07*   | 1,46 ± 0,08*   |

Изоҳ: \* - P < 0,05 бошланғичга нисбатан;

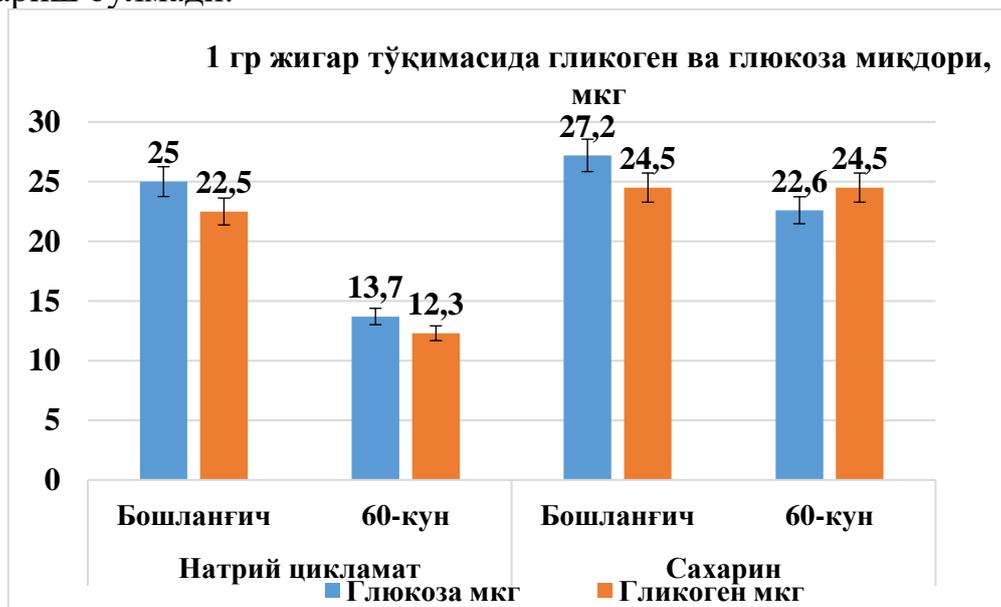
Натрий циклаMATининг жигар ферментларига таъсири ўрганилганда фақат АЛТ фаоллигини 30- ва 60-кунларида бошланғичга нисбатан 54,3 ва 74,5 % га юқорилиги аниқланди.

АСТ фаоллиги бошланғич кўрсаткичдан статистик ишончли 8,0 % га фақат 30-куни кузатилди. Сахарин киритилганида АЛТ фаоллиги 30- ва 60-кунлари 73,8 ва 69,1 % га юқори бўлди. Бунда тажрибанинг 30-куни АСТ фаоллиги бошланғич кўрсаткичдан 33,9 % га ортиқ бўлиб, тажриба охирида у бошланғич кўрсаткичдан 42,3 %га ортиқ бўлди.

Цикламатининг ёғлар алмашинувиға таъсири ўрганилганда умумий холестерин, триглицеридлар, ЗЖПЛП, ЗПЛП ва ЗЮЛП лар миқдори тажриба сўнггида сезиларли ортгани аниқланди. ЗЮЛП миқдорини ортиши АКни 32,4 % га камайишиға олиб келди. Ҳайвонларға сахарин киритилганида эса холестерин миқдори тажрибанинг 30- ва 60-кунлари бошланғич кўрсаткичдан 19,4 ва 15,2 % га паст бўлди. Триглицеридлар ва ЗЖПЛП миқдорлари статистик ишончли равишда мос равишда 16,1 ва 15,8 %га пасайиши фақат 30-куни кузатилди. ЗПЛП ва ЗЮЛП статистик ишончли камайиши тажрибанинг 60-кунида кузатилди ва бу ўзгаришлар АКни 60-кунида 50,4 %га ортишиға олиб келди.

Цикламатининг микроэлементлар алмашинувиға таъсири ўрганилганда, натрий миқдорида ўзгаришлар жуда катта чегараларда бўлмади. Калий миқдори эса тажрибанинг 30- ва 60-кунларида мос равишда 42,3 ва 44,7 % га камайди. Кальций миқдори ҳам бошланғич кўрсаткичға нисбатан тажриба ярмида 58,9 %га, тажриба сўнггида эса 62,2 % га камайди. Каламушларға сахарин киритилганида натрий миқдори 60-куни 15,8 % га паст бўлди. Калий миқдори 30- ва 60-кунлари мос равишда 27,7 ва 42,9 % га, кальций миқдори эса 14,2 ва 31,1 % га камайди.

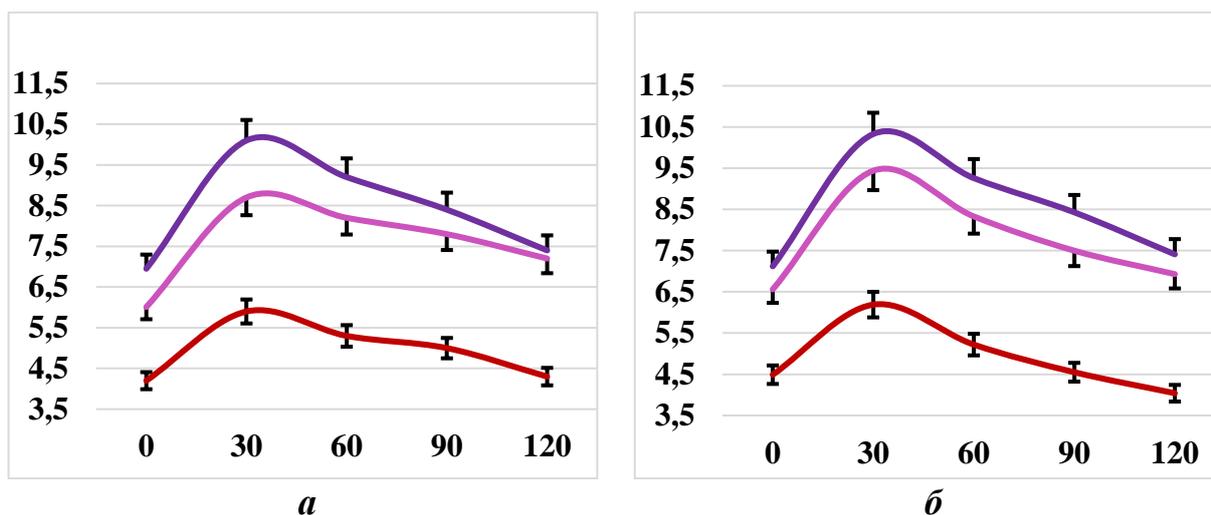
Тажрибалар цикламати киритишнинг 60-кунида жигар тўқимасида глюкоза ва гликоген миқдорини бошланғичға нисбатан, фруктоза каби, деярли 2 баробар камайганлиги кўрсатди (2-расм). Сахарин киритилганида эса жигарда глюкоза миқдорини бироз пасайиши кузатилди, гликоген миқдорида эса ўзгариш бўлмади.



2-расм. Натрий цикламати ва сахарин таъсирида жигар тўқимасида глюкоза ва гликоген миқдорининг ўзгариши

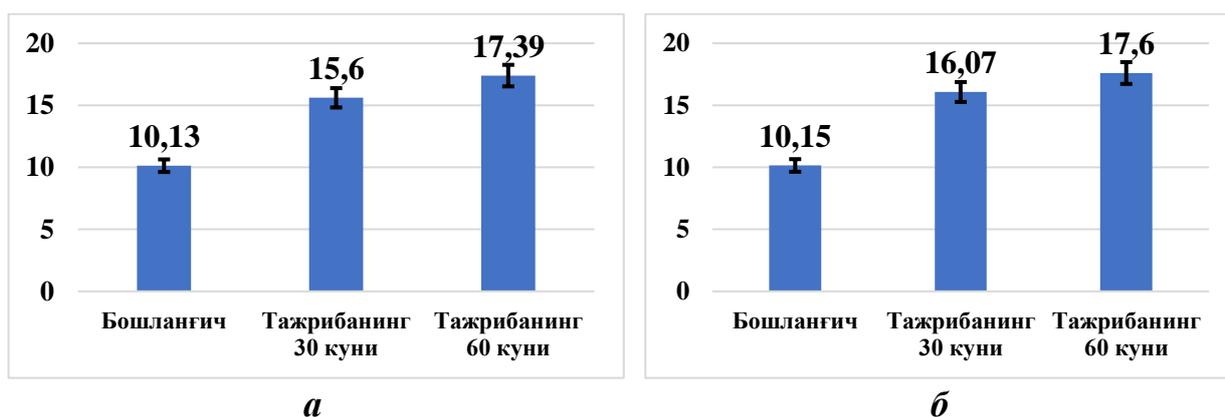
Диссертациянинг «Шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддаларнинг инсулинрезистентлик пайдо бўлишидаги ўрнини баҳолаш» деб номланган бешинчи бобида ўрганилган моддаларни инсулинрезистентлик пайдо бўлишидаги роли таҳлил қилинган. Инсулинрезистентликни ривожланганлиги ҳақида ахборот олиш учун ҳайвонларда ГТТ ўтказилди.

Тажрибаларда фруктоза ва стевиа киритилганида 30- ва 60-кунлари каламушларни глюкозага сезувчанлиги сезиларли даражада пасайганлиги кузатилди (3-расм, а ва б).



3-расм. Фруктоза ва стевиа таъсирида глюкозага толерантлик тестидаги ўзгаришлар  
 а – фруктоза; б – стевиа; қизил чизиқ – бошланғич ҳолат; пушти чизиқ – ШЎБ 30-кун киритилгач; кўк чизиқ – ШЎБ 60-кун киритилгач;

Натижаларни миқдорий солиштириш учун глюкоза эгри чизиғи остидаги юза ҳисобланди. Бунда фруктоза 30- ва 60-кун давомида киритилганида AUC бошланғич кўрсаткичдан мос равишда 1,54 ва 1,72 марта (4а-расм), стевиа киритилганида эса 1,58 ва 1,73 марта катта бўлди (4б-расм).

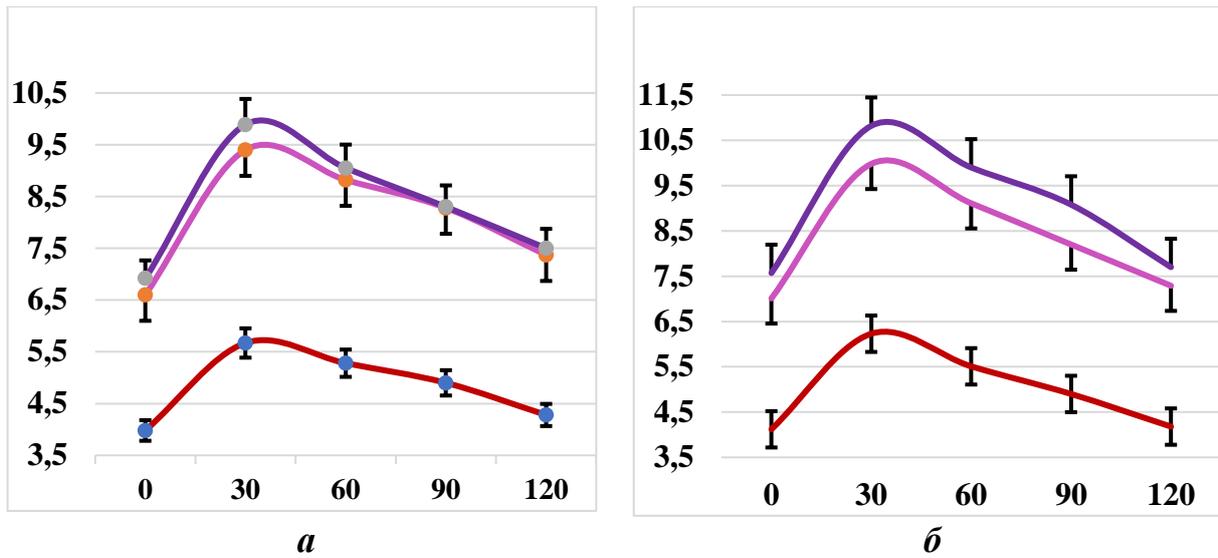


4-расм. Тажриба ҳайвонларида “глюкоза концентрацияси – вақт” эгри чизиғи остидаги юза кўрсаткичлари

а – фруктоза; б – стевиа; ордината ўқи – mmol·h/l;

Сунъий ширин таъм берувчиларни инсулинрезистентлик пайдо бўлишидаги роли таҳлили шуни кўрсатдики, цикламат ва сахарин

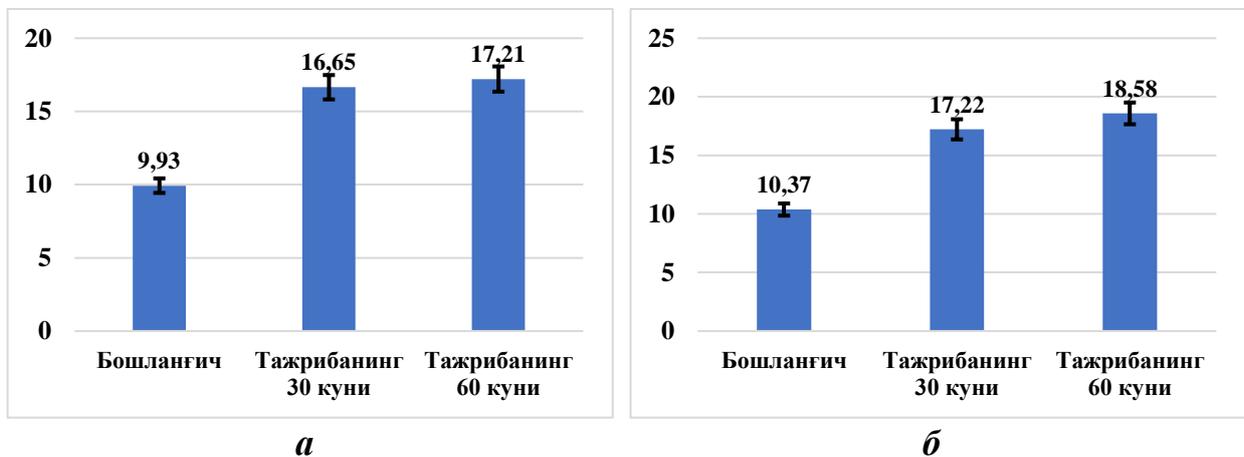
киритилганида 30- ва 60-кунлари каламушларни глюкозага сезувчанлиги сезиларли даражада паст эканлиги кузатилди (5-расм, а ва б).



5-расм. Циклакат ва сахарин таъсирида глюкозага толерантлик тестидаги ўзгаришлар.

а – циклакат; б – сахарин; қизил чизиқ – бошланғич ҳолат; пушти чизиқ – ШТБ 30-кун киритилгач; кўк чизиқ – ШТБ 60-кун киритилгач;

AUC кўрсаткичи ҳисобланганда циклакат 30- ва 60-кун давомида киритилганида бошланғич кўрсаткичдан мос равишда 1,66 ва 1,73 марта (6а-расм), сахарин киритилганида эса 1,66 ва 1,79 марта катта бўлди (6б-расм).



6-расм. Тажириба ҳайвонларида “глюкоза концентрацияси – вақт” эгри чизиғи остидаги юза кўрсаткичлари

а – циклакат; б – сахарин; ордината ўқи – mmol•h/l;

Барча ўрганилган моддалар учун инсулинорезистентлик индексларини ўргандик. Инсулинорезистентлик баҳолашда турли инсулинорезистентлик индексларидан фойдаландик. Натижалар 5-жадвалда келтирилган. Натижалар фруктоза ва сахарин киритилганида ҳайвонлар кунига ўртача 1 г дан вазн олганини, циклакат ва стевия киритилганида эса вазн олмагани ёки, ҳатто бироз камайганини ҳам кўрсатди. Инсулинорезистентликнинг инсулинли индекслари бошланғич кўрсаткичлардан деярли барча ҳолларда 2,5 дан 3,5

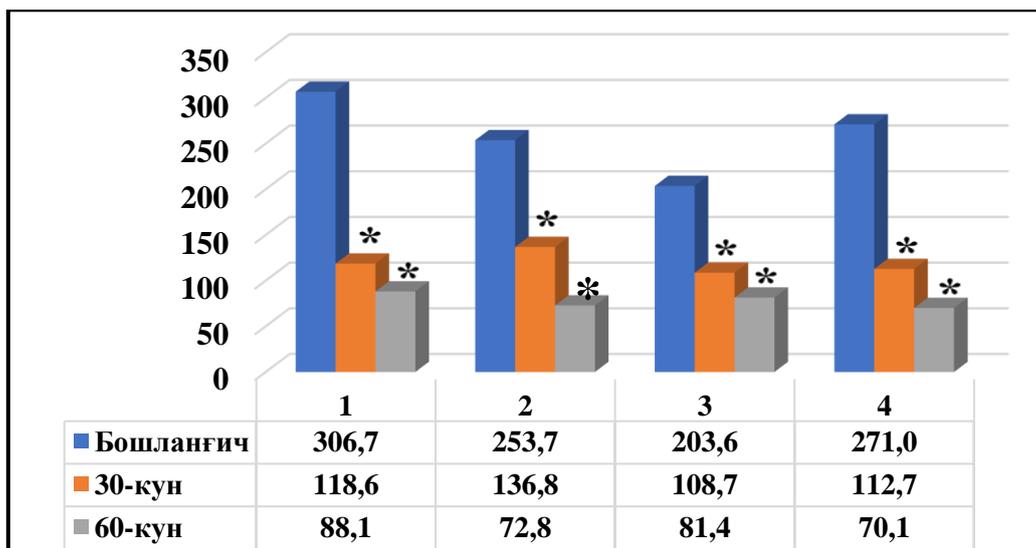
мартагача ортганлиги аниқланди. Инсулинорезистентликнинг ноинсулинли индексларида ҳам, айниқса МИда анча катта ўзгаришлар кузатилди.

**5-жадвал**

**Ўрганилган моддалар қўлланилганида инсулинорезистентлик индекслари кўрсаткичлари (M±m)**

| Кунлар               | ШЎБ ва ШТБ | Антропометрик кўрсаткичлар                 |              |                 |               |
|----------------------|------------|--|--------------|-----------------|---------------|
|                      |            | Тана вазни, г                              |              | ΔВазн кунига, г |               |
| Бошлан-ғич           | Фруктоза   | 174,8 ± 4,6                                |              | -               |               |
|                      | Стевиа     | 179,4 ± 1,9                                |              | -               |               |
|                      | Циклабат   | 175,8 ± 4,0                                |              | -               |               |
|                      | Сахарин    | 115,7 ± 3,0                                |              | -               |               |
| Тажриба-нинг 30-куни | Фруктоза   | 216,4 ± 5,1*                               |              | + 1,39          |               |
|                      | Стевиа     | 167,4 ± 3,3*                               |              | - 0,4           |               |
|                      | Циклабат   | 171,4 ± 4,0                                |              | - 0,15          |               |
|                      | Сахарин    | 146,2 ± 4,5*                               |              | + 1,02          |               |
| Тажриба-нинг 60-куни | Фруктоза   | 231,7 ± 4,5*                               |              | + 0,95          |               |
|                      | Стевиа     | 178,8 ± 6,50                               |              | - 0,01          |               |
|                      | Циклабат   | 164,3 ± 5,8                                |              | - 0,19          |               |
|                      | Сахарин    | 176,8 ± 5,1*                               |              | + 1,02          |               |
|                      |            | Инсулинли инсулинрезистентлик индекслари   |              |                 |               |
|                      |            | НОМА-IR                                    | CARO         | QUICKI          | FIRI          |
| Бошлан-ғич           | Фруктоза   | 1,98 ± 0,05                                | 1,78 ± 0,05  | 0,34 ± 0,002    | 1,78 ± 0,05   |
|                      | Стевиа     | 2,52 ± 0,10                                | 2,26 ± 0,09  | 0,33 ± 0,002    | 2,26 ± 0,09   |
|                      | Циклабат   | 1,88 ± 0,05                                | 1,69 ± 0,04  | 0,35 ± 0,001    | 1,69 ± 0,04   |
|                      | Сахарин    | 2,48 ± 0,14                                | 2,23 ± 0,12  | 0,33 ± 0,003    | 2,23 ± 0,12   |
| Тажриба-нинг 30-куни | Фруктоза   | 5,36 ± 0,16*                               | 4,82 ± 0,14* | 0,30 ± 0,001*   | 4,82 ± 0,14*  |
|                      | Стевиа     | 5,25 ± 0,17*                               | 4,72 ± 0,15* | 0,30 ± 0,001*   | 4,72 ± 0,15*  |
|                      | Циклабат   | 5,92 ± 0,16*                               | 5,33 ± 0,14* | 0,30 ± 0,001*   | 5,33 ± 0,14*  |
|                      | Сахарин    | 5,30 ± 0,26*                               | 4,77 ± 0,23* | 0,30 ± 0,002*   | 4,77 ± 0,23*  |
| Тажриба-нинг 60-куни | Фруктоза   | 5,49 ± 0,32*                               | 4,94 ± 0,11* | 0,30 ± 0,002*   | 4,94 ± 0,11*  |
|                      | Стевиа     | 4,87 ± 0,20*                               | 4,39 ± 0,18* | 0,30 ± 0,002*   | 4,39 ± 0,18*  |
|                      | Циклабат   | 5,26 ± 0,35*                               | 4,73 ± 0,32* | 0,30 ± 0,003*   | 4,73 ± 0,32*  |
|                      | Сахарин    | 5,46 ± 0,23*                               | 4,91 ± 0,08* | 0,30 ± 0,002*   | 4,91 ± 0,08*  |
|                      |            | Ноинсулинли инсулинрезистентлик индекслари |              |                 |               |
|                      |            | ТГ/ХС ЛПВП                                 |              | ТГИ             | МИ            |
| Бошлан-ғич           | Фруктоза   | 1,40 ± 0,09                                |              | 7,77 ± 0,03     | 12,20 ± 1,25  |
|                      | Стевиа     | 0,98 ± 0,05                                |              | 7,78 ± 0,03     | 6,67 ± 0,55   |
|                      | Циклабат   | 1,30 ± 0,07                                |              | 7,75 ± 0,05     | 11,67 ± 1,25  |
|                      | Сахарин    | 1,40 ± 0,10                                |              | 8,06 ± 0,06     | 9,61 ± 0,87   |
| Тажриба-нинг 30-куни | Фруктоза   | 1,53 ± 0,14                                |              | 8,12 ± 0,07*    | 26,94 ± 3,88* |
|                      | Стевиа     | 1,19 ± 0,06 *                              |              | 8,26 ± 0,04*    | 11,76 ± 0,86* |
|                      | Циклабат   | 1,42 ± 0,09                                |              | 8,35 ± 0,05*    | 20,05 ± 2,73* |
|                      | Сахарин    | 1,52 ± 0,10                                |              | 8,31 ± 0,05*    | 20,48 ± 1,48* |
| Тажриба-нинг 60-куни | Фруктоза   | 2,62 ± 0,17*                               |              | 8,72 ± 0,04*    | 51,20 ± 5,91* |
|                      | Стевиа     | 0,98 ± 0,04                                |              | 8,23 ± 0,05     | 11,78 ± 0,83* |
|                      | Циклабат   | 1,21 ± 0,11                                |              | 8,59 ± 0,06*    | 11,92 ± 1,50  |
|                      | Сахарин    | 1,89 ± 0,15*                               |              | 8,58 ± 0,04*    | 33,85 ± 3,45* |

Изоҳ: \* - P < 0,05 бошланғичга нисбатан;



**7-расм. Шакар ўрнини босувчи ва сунъий ширин таъм берувчи моддаларни сурункали истеъмолида  $\beta$ -хужайраларнинг функционал фаоллиги**

*1 – фруктоза, 2 – стевиа, 3 – натрий цикламат, 4 – сахарин, ордината ўқи – шартли бирлик, \* -  $P < 0,05$ .*

Ва, ниҳоят,  $\beta$ -хужайраларнинг функционал фаоллиги тажриба давомида прогрессив пасайиб, тажрибанинг 60-куни бошланғич кўрсаткичдан 2,5 дан (натрий цикламат) то 3,9 мартагача (сахарин) паст бўлди (7-расм).

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқот натижалари ҳам табиий шакар ўрнини босувчи, ҳам сунъий ширин таъм берувчи моддалар узоқ вақт давомида доимий киритилганида организмда инсулинрезистантликни пайдо бўлишига олиб келишидан далолат беради.

## ХУЛОСАЛАР

**«Шакар ўрнини босувчиларнинг углевод алмашинуви таъсири ва уларнинг инсулинга резистентликнинг юзага келишидаги эҳтимолий аҳамияти»** мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Шакар ўрнини босувчи (фруктоза ва стевиа) ва ширин таъм берувчи (сахарин ва натрий цикламат) моддалар организмга рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда қонда глюкоза, гликирланган гемоглобин миқдорлари прогрессив ортиб боради.

2. Фруктоза ва натрий цикламат организмга рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда жигарда гликоген ва глюкоза миқдорлари кескин камаяди, ва сахарин таъсирида эса гликоген ва глюкоза миқдорларида аҳамиятли ўзгаришлар кузатилмайди.

3. Шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддалар организмга рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритиш қонда умумий оқсил ва альбумин миқдорларини ўзгармаслиги ёки кучсиз пасайиши фониди, мочевина ва креатинин миқдорларини кескин ортишига олиб келади.

4. Фруктоза, стевиа ва сахаринлар организмга рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда ёғ алмашинуви компонентлари

миқдорларидаги ўзгаришлар атерогенлик коэффициентини ортишига, натрий цикламатиди эса, аксинча, пасайишига олиб келади.

5. Шакар ўрнини босувчи ва ширин таъм берувчи моддалар организмга рухсат этилган суткалик дозаларда сурункали киритилганда инсулинорезистентлик индекси 2-3 мартагача ортади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА  
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ  
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**  

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ХАБИБУЛЛАЕВ САНЖАРБЕК МУРОДИЛЛА УГЛИ**

**ВЛИЯНИЕ САХАРОЗАМЕНТЕЛЕЙ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН И  
ВОЗМОЖНАЯ ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ  
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

**03.00.01 –Биохимия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

**ТАШКЕНТ-2024**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.PhD/Tib2603.**

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:** **Юлдашев Насирджан Мухамеджанович**  
доктор биологических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Сабилова Рихси Абдикадировна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ишигов Ибрагим Агаевич**  
доктор медицинских наук, профессор  
(Республика Казахстан)

**Ведущая организация:** **Ташкентский государственный  
стоматологический институт**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03. при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2024 года).

**Г.И. Шайхова**

Председатель разового научного совета на основе  
научного совета по присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, профессор

**Д.Ш. Алимухамедов**

Ученый секретарь разового научного совета на  
основе научного совета по присуждению ученых  
степеней, доктор медицинских наук, доцент

**М.Ж. Аллаева**

Председатель разового научного семинара при  
разовом научном совете на основе научного  
совета по присуждению ученых степеней,  
доктор биологических наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Избыточный вес и ожирение являются одними из наиболее серьезных проблем для населения развитых стран. Индекс массы тела (ИМТ) определяется отношением массы тела (кг) к квадрату его роста (м<sup>2</sup>). ИМТ>25 считается избыточным весом, ИМТ>30 — ожирением. Этот критерий, установленный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)<sup>3</sup>, с каждым днем увеличивается среди пожилого населения развитых и развивающихся стран. Изменения в образе жизни и привычках питания увеличивают факторы риска ожирения, инсулинорезистентность (ИР), метаболического синдрома (МС), диабета 2 типа (СД), сердечного приступа, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. По определению ВОЗ, СД 2-типа — метаболическое заболевание, обусловленное хронической гипергликемией в результате нарушения взаимодействия инсулина с клетками тканей. Факторы, вызывающие развитие этих заболеваний, различны и среди них особую роль играют подсластители и сахарозаменители (СЗ), широко используемые в пищевой промышленности. Эти вещества получили широкое распространение, так как были дешевыми и обладали высокой интенсивностью сладости. Эти вещества, рекомендованные при диабете 1-типа, в последующем начали широко потребляться здоровыми людьми с целью поддержания или снижения массы тела. Эти вещества добавляются в продукты повседневного питания, безалкогольные напитки и готовые пищевые продукты для придания им сладкого вкуса. Потребление пищевых продуктов, содержащих различные подсластители и СЗ, в течение всего дня снижает возможность контроля суточных доз этих веществ. Поэтому пересмотр допустимых доз этих веществ и оценка их действия является одной из актуальных проблем современности.

Во всем мире проводится ряд целевых исследований по оценке воздействия сахарозаменителей и подсластителей на организм. В связи с этим особую научную значимость приобретают исследования, направленные на полное изучение патогенетического действия сахарозаменителей, изучение влияния сахарозаменителей и подсластителей, широко используемых в пищевой промышленности мира, на углеводный обмен и их значение в развитии ИР, СД 2-типа, ожирения и МС.

В нашей стране реализуются определенные меры по развитию медицинской сферы, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе по предупреждению развития сахарного диабета и устранению факторов, его вызывающих, лечению заболевания, уменьшению его осложнений. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для повышения уровня медицинских услуг на новый уровень, определены такие задачи, как «...повышение качества оказания

---

<sup>3</sup> <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>

квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»<sup>4</sup>. Исходя из этих задач целесообразно контролировать реализацию и потребление подсластителей и СЗ, а также провести научные исследования по углубленному изучению влияния этих продуктов на развитие сахарного диабета и инсулинорезистентности.

Данная диссертация в определенной степени служит реализации задач, определенных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-4063 «Содействие профилактике неинфекционных заболеваний, здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018 года, а также других нормативных правовых документах, принятых в данном направлении.

**Соответствие исследований основным приоритетам развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Существует ряд исследований по изучению влияния СЗ на организм, проведенных как на подопытных животных, так и на человеке. В исследованиях, проведенных на экспериментальных животных в течение 12 месяцев, установлено, что потребление СЗ приводит к увеличению потребления пищи, увеличению массы тела и адипоцитов, а также появлению гиперинсулинемии (А.Р.Товар, 2016; Q.P.Wang et al., 2018; M.I.Daher et al., 2019). Также было замечено, что отрицательные эффекты СЗ уменьшались, когда их исключали из рациона, а ожирение наблюдалось у следующего поколения при введении их самкам животных. В исследованиях, проведенных учеными США, было установлено, что длительное употребление СЗ вызывает у людей увеличение веса (А.Р.Товар, 2016; C.Schiano et al., 2021). Многие научные статьи показывают, что длительное употребление СЗ может увеличить риск увеличения веса, рассеянного склероза, диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Психический стресс, стресс или повышенная выработка адреналина во время употребления могут еще больше увеличить вышеуказанный риск (P.J.Taylor et al., 2019). Риски увеличения веса, ожирения, ИМТ и увеличения жировой массы у мужчин и женщин, которые хронически потребляют продукты, содержащие СЗ, были выявлены в нескольких недавних научных исследованиях. В серии масштабных исследований, проведенных Национальным исследованием здоровья и питания (NHANES, San Antonio Heart), было установлено, что употребление СЗ приводит к развитию рассеянного склероза, МС и его компонентов, повышает артериальное давление и уровень глюкозы в крови (J.Nadipelly, 2017; M.Martínez-Venegas et al., 2019; P.J.Taylor et al., 2019; A.A.Alsunni, 2020). В своем исследовании К.М.

---

<sup>4</sup> Указ Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года.

Епу с соавторами обнаружили, что высокое потребление СЗ повышает кардиометаболический риск у школьников (К.М.Епу et al., 2020).

В Узбекистане рядом ученых проведены исследования по видам и способам производства сахарозаменителям и подсластителей, используемых населением (С.К.Джаббарова, 2018; И.Б.Исабаев, 2019; М.Т.Курбанов, Ф.Т.Қосимова, 2021; И.А.Алиева, 2023), в том числе о токсико-гигиеническом воздействии СЗ на организм (Г.И.Шайхова, 2020; А.С.Худайбергенов, 2021; О.Л.Елинская, 2022), однако роль этих веществ в развитии инсулинорезистентности до конца не изучена.

Вышеприведенные данные требуют проведения экспериментальных исследований по оценке потенциальной роли различных СЗ и подсластителей в увеличении массы тела, нарушении углеводного обмена, развитии инсулинорезистентности и сахарного диабета, путем хронического введения суточно допустимых доз.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института № АДСС-30.3 в рамках практического проекта на тему «Совершенствование охраны здоровья населения путем разработки новых технологий и методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний» (2020-2023 гг.).

**Цель исследования** – оценить влияние широко используемых заменителей сахара и подсластителей на углеводный обмен и их возможную роль в развитии инсулинорезистентности.

**Задачи исследования:**

изучение влияния натуральных заменителей сахара – фруктозы и стевии на углеводный обмен у подопытных крыс;

изучение влияния искусственных подсластителей – сахарина и цикламата натрия на углеводный обмен у экспериментальных крыс;

оценка влияния натуральных и искусственных подсластителей, заменяющих сахар, на обменные процессы в организме.

оценка роли натуральных и искусственных подсластителей в развитии инсулинорезистентности.

**Объектом исследования** взяты 100 белых крыс-самцов массой 140-200 г, заменители сахара – фруктоза и стевия, подсластители – цикламат натрия и сахарин.

**Предметом исследования** взяты материалы оценки углеводного обмена и инсулино-резистентности путем введения экспериментальным крысам различных заменителей сахара и сладких подсластителей.

**Методы исследования.** В работе для оценки влияния сахарозаменителей и подсластителей на углеводный обмен использованы биохимические, иммуноферментные и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказано, что заменители сахара (фруктоза и стевия) и подсластители (сахарин и цикламат натрия) прогрессивно увеличивают количество глюкозы и гликированного гемоглобина в крови при хроническом введении в организм в допустимых суточных дозах;

определено, что при хроническом введении в организм фруктозы и цикламата натрия в допустимых суточных дозах количество гликогена и глюкозы в печени резко снижается, а под влиянием стевии и сахарина изменение количества гликогена и глюкозы не являются существенными;

определено, что хроническое введение в организм сахарозаменителей и подсластителей в допустимых суточных дозах приводит изменению показателей белкового обмена (снижение содержания общего белка и альбумина, повышение содержания мочевины и креатинина), и жирового обмена (повышение содержания холестерина и триглицеридов, изменение количества липопротеинов различной плотности);

доказано, что сахарозаменители и подсластители повышают индекс ИР в 2-3 раза при хроническом введении в организм в допустимых суточных дозах.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

результаты исследования показали, что заменители сахара и подсластители при хроническом применении в допустимых суточных дозах вызывают ряд метаболических изменений в организме, в том числе значительные изменения углеводного обмена, повышают индекс ИР в 2-3 раза;

полученные результаты требуют строгого соблюдения определенных правил применения сахарозаменителей и подсластителей, то есть не превышения их разовых и суточно допустимых доз;

сегодняшнее широкое и бесконтрольное использование сахарозаменителей и подсластителей требует уточнения их суточных дозировок.

**Достоверность полученных результатов** подтверждается методологической правильностью теоретических подходов и методов, использованных в работе, адекватным подбором материала, современностью используемых методов, использованием взаимодополняющих биохимических, иммуноферментных и статистических методов исследования, уникальностью оценки влияния сахарозаменителей и подсластителей на углеводный обмен, сравнением с международным и местным опытом, подтверждением полученных результатов и заключений компетентными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что в работе впервые доказано нарушение углеводного обмена и развитие инсулинорезистентности при хроническом введении сахарозаменителей и подсластителей при их введении допустимых разовых суточных дозах.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что полученные результаты требуют тщательного рассмотрения и разработки новых безопасных доз сахарозаменителей и подсластителей с учетом их

широкого применения в пищевой промышленности. **Внедрение результатов исследования.**

На основ научных результатов о влиянии заменителей сахара на углеводный обмен и их возможной роли в развитии инсулинорезистентности:

*первая научная новизна:* доказанность того, что заменители сахара (фруктоза и стевия) и подсластители (сахарин и цикламат натрия) прогрессивно увеличивают количество глюкозы и гликированного гемоглобина в крови при хроническом введении в организм в допустимых суточных дозах, включено в содержание методической рекомендации «Влияние сахарозаменителей на обмен углеводов и оценка их роли в появлении инсулинорезистентности», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского педиатрического медицинского института №03/13 от 31 марта 2023 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по Отделению экспериментальной лаборатории и вивария Республиканского научно-исследовательского центра скорой медицинской помощи приказом № 296<sup>И</sup> от 04.07.2023 года и Комитету санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан № 42 от 15.08.2023 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №05/08 от 26 августа 2024 года). *Социальная эффективность:* принимая во внимание, что потребление разрешенных доз сахарозаменителей и подсластителей также вызывает гипергликемию и повышение уровня гликированного гемоглобина, контроль их потребления, ограничение их, замена другими безопасными видами или разработка безопасных доз позволит снизить их вредное воздействие на организм и станет теоретической основой создания путей предотвращения развития гипергликемии. *Экономическая эффективность:* за счет создания безопасных доз сахарозаменителей и подсластителей будет сэкономлено 159200 сум внебюджетных средств, затрачиваемых на диагностику гипергликемии в расчете на 1 потребителя;

*вторая научная новизна:* определение того, что при хроническом введении в организм фруктозы и цикламата натрия в допустимых суточных дозах количество гликогена и глюкозы в печени резко снижается, а под влиянием стевии и сахарина изменение количества гликогена и глюкозы не являются существенными, включено в содержание методической рекомендации «Влияние сахарозаменителей на обмен углеводов и оценка их роли в появлении инсулинорезистентности», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского педиатрического медицинского института №03/13 от 31 марта 2023 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по Отделению экспериментальной лаборатории и вивария Республиканского научно-исследовательского центра скорой медицинской помощи приказом № 296<sup>И</sup> от 04.07.2023 года и Комитету санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан № 42 от 15.08.2023 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №05/08 от 26 августа 2024 года). *Социальная эффективность:* поскольку фруктоза и цикламат натрия при хроническом введении в организм в допустимых суточных дозах, резко снижается уровень гликогена и глюкозы в

печени, разработка для них других безопасных доз или замена их другими безвредными продуктами позволит предотвратить заболевания, связанные с углеводным обменом в организме. *Экономическая эффективность*: оценка изменений углеводного обмена в ткани печени при хроническом введении сахарозаменителей и подсластителей в суточных допустимых дозах в организм, позволит сэкономить в среднем 305500 сум внебюджетных средств в расчете на одного потребителя;

*третья научная новизна*: определение того, что хроническое введение в организм сахарозаменителей и подсластителей в допустимых суточных дозах приводит изменению показателей белкового обмена (снижение содержания общего белка и альбумина, повышение содержания мочевины и креатинина), и жирового обмена (повышение содержания холестерина и триглицеридов, изменение количества липопротеинов различной плотности), включено в содержание методической рекомендации «Влияние сахарозаменителей на обмен углеводов и оценка их роли в появлении инсулинорезистентности», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского педиатрического медицинского института №03/13 от 31 марта 2023 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по Отделению экспериментальной лаборатории и вивария Республиканского научно-исследовательского центра скорой медицинской помощи приказом № 296<sup>И</sup> от 04.07.2023 года и Комитету санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан № 42 от 15.08.2023 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №05/08 от 26 августа 2024 года). *Социальная эффективность*: пересмотр допустимых суточных доз для организма сахарозаменителей и подсластителей, уменьшение их количества и усиление контроля за их употреблением позволит снизить их влияние на нарушения жирового обмена, на развития атеросклероза и дислипидемий. *Экономическая эффективность*: пересмотр допустимых суточных доз для организма сахарозаменителей и подсластителей, путем уменьшения их количество и усиления контроля за их применением, оценивая их негативное влияние на жировой обмен, их возможное значение в развитии атеросклероза и дислипидемий, позволяет сэкономить 108900 сум внебюджетных средств в расчете на одного потребителя;

*четвертая научная новизна*: доказанность того, что сахарозаменители и подсластители повышают индекс ИР в 2-3 раза при хроническом введении в организм в допустимых суточных дозах, включено в содержание методической рекомендации «Влияние сахарозаменителей на обмен углеводов и оценка их роли в появлении инсулинорезистентности», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского педиатрического медицинского института №03/13 от 31 марта 2023 года. Данное предложение внедрено в практику приказами по Отделению экспериментальной лаборатории и вивария Республиканского научно-исследовательского центра скорой медицинской помощи приказом № 296<sup>И</sup> от 04.07.2023 года и Комитету санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан № 42 от 15.08.2023 года (заключение Научно-технического совета

при Министерстве здравоохранения №05/08 от 26 августа 2024 года). *Социальная эффективность*: усиление контроля над разрешенными суточными дозами и реализацией сахарозаменителей и подсластителей, пересмотром доз, уменьшение их количества или замена на безвредные виды снижает риск развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-типа в 2-3 раза и станет теоретической основой для создания путей предупреждения развития инсулинорезистентности. *Экономическая эффективность*: усиление контроля над разрешенными суточными дозами и реализацией сахарозаменителей и подсластителей, пересмотр доз, уменьшение их количества или замена на безвредные виды, снижая траты на диагностику инсулинорезистентности, позволило сэкономить 1456000 сум внебюджетных средств в расчете на каждого потребителя.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждены на 2-х международных и 2-х республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 12 научных работ, в том числе 4 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 3 в республиканских и 1 в зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 112 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Введение диссертации** посвящено обоснованию актуальности и необходимости проводимых исследований, описанию цели и задач исследований, объекта и предмета, а также показано их соответствие приоритетным направлениям науки и техники республики. Описаны научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, представлены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованные работы и структура диссертации.

В **первой главе** диссертации «**Виды заменителей сахара, их влияние на обмен веществ**» представлен анализ зарубежных и отечественных научных источников в обосновании темы. Данная глава посвящена описанию видов заменителей сахара, их влияния на вкусовые рецепторы, развития ожирения и разных заболеваний.

**Вторая глава** диссертации посвящена описанию «**Материала и методов экспериментального исследования**». Эксперименты проведены на 100 белых крысах-самцах массой 140-200 г. Животные содержались в виварии лаборатории «Токсикологии» Национальной референс-лаборатории Санитарно-эпидемиологического благополучия и службы общественного здравоохранения МЗ РУз, при температуре комнаты  $22\pm 3$  °С, относительной

влажности 30-70 % и освещении – 12 ч света и 12 ч темноты. Хранение и кормление крыс осуществляли согласно требованиям ГОСТ 33215-2014. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом МЗ Республики Узбекистан (№ 4/19-1667. 20.05.2022). Животные были случайным образом разделены на 4 группы по 25 особей. Животные 1-й и 2-й групп соответственно получали перорально естественные СЗ – 600 мг/кг фруктозы и 18 мг/кг стевии, растворенной в воде, один раз в день в течение 2 месяцев, а 3-я и 4-я группы по вышеописанной схеме искусственные подсластители – сахарин 5 мг/кг и цикламат натрия 10 мг/кг (M. Spencer et al., 2016; O.H. Azeez et al., 2019; M.D. Pang et al., 2021). Перед началом эксперимента у животных под легким эфирным наркозом брали кровь на глюкозу, инсулин, гликированный гемоглобин, глюкозотолерантный тест (ГТТ), биохимические тесты и эти результаты считали контролем. Через 30 и 60 дней у животных снова брали кровь, оценивали вышеописанные показатели и определяли различия между результатами. Перед началом эксперимента из каждой группы отбирали по 5 крыс, декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли количество глюкозы и гликогена в печени. После окончания эксперимента по 5 крыс из всех групп были декапитированы, проверено количество глюкозы и гликогена в печени и определены различия между результатами.

В работе были использованы СЗ и подсластители российского предприятия ООО «НоваПродукт АГ» (Москва), которые приобретались в магазинах «Корзинка», принадлежащих ООО «Angeley food», расположенных в Ташкенте.

Кровь для анализа брали из хвостовой вены. Для этого хвосты крыс помещали на несколько минут в горячую воду (40-50 °С). В хвостовую вену вводили иглу 24 G, кровь собирали в пробирку с гелем и отделяли от клеточных элементов на центрифуге TDZ4-WS (КНР) при 3000 об/мин в течение 5 мин. Гемолизированные образцы крови не брали в исследование. Биохимические показатели плазмы крови определяли с помощью автоматического биохимического анализатора HumanStar 100 (Германия). Количество инсулина определяли на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе Mindray MR 96A (КНР) с использованием реагента Rat Insulin, ELISA Kit (США). Для проведения ГТТ после забора крови утром у голодных животных через желудочный зонд в желудок вводили раствор глюкозы в дозе 2 г/кг. Затем у животных снова брали кровь через 30, 60, 90 и 120 минут. Определяли количество глюкозы в собранной крови и на основании результатов строили кривую «концентрация глюкозы-время» и рассчитывали площадь под кривой (Area under curve AUC – mmol h/l). Количество гликогена в ткани печени определяли с помощью антронового реактива (С.Е. Северин, 1989). В исследовании для оценки инсулинорезистентности использовали её инсулиновые индексы – НОМА-IR, FIRI, Caro и QUICKI, неинсулиновые индексы – индекс ТГ/ЛПВП (триглицерид/липопротеины высокой плотности), триглицеридно-глюкозный индекс (ТГИ), метаболические индексы (МИ). Функциональную активность  $\beta$ -клеток рассчитывали по формуле: функциональная активность  $\beta$ -клеток = 20

x ИРИ (мкЕд/мл) / ГПН (ммоль/л) – 3,5. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ JMP, а значимость различий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа и непараметрического сравнения для каждой пары с использованием метода Уилкоксона.

В третьей главе диссертации «Оценка влияния натуральных заменителей сахара на углеводный обмен» представлены результаты влияния натуральных заменителей сахара – фруктозы и стевии на показатели углеводного обмена. Результаты показали прогрессивное повышение уровня глюкозы в крови при длительном и непрерывном приеме фруктозы: на 30-й день эксперимента она была на 59,9 % выше исходного значения, на 60-й день – на 74,9 % (Табл. 1). При этом количество инсулина также было выше исходного значения на 30-е и 60-е сутки на 69,0 и 59,0% соответственно. Гликированный гемоглобин также увеличился на 66,5% на 30-й день и на 70,5% на 60-й день по сравнению с исходным уровнем. При длительном и непрерывном введении стевии изменения углеводного обмена в крови были аналогичны фруктозе: на 30-й день эксперимента содержание глюкозы было выше исходного значения на 39,6 %, а на 60-й день – на 66,2%.

Количество инсулина было на 49,3 и 16,3 % выше исходного значения на 30-е и 60-е сутки соответственно. Количество гликированного гемоглобина также было выше на 30-е сутки на 46,8 % и на 60-е сутки на 64,7 % по сравнению с исходным уровнем. Результаты показали, что длительный непрерывный прием фруктозы и стевии может привести к гипергликемии и гиперинсулинемии.

**Таблица 1**

**Влияние натуральных сахарозаменителей на показатели углеводного обмена в крови (M±m)**

| Дни                         | СЗ                          | Глюкоза,<br>ммоль/л | НЬА1С,<br>%  | Инсулин,<br>mU/L |               |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------|------------------|---------------|
| <b>Исходный</b><br>(n = 20) | Фруктоза                    | 4,26 ± 0,11         | 3,22 ± 0,10  | 10,50 ± 0,20     |               |
|                             | Стевия                      | 4,57 ± 0,11         | 3,64 ± 0,09  | 12,41 ± 0,42     |               |
| <b>Опыт</b>                 | <b>30-сутки</b><br>(n = 20) | Фруктоза            | 6,81 ± 0,16* | 5,36 ± 0,13*     | 17,74 ± 0,33* |
|                             |                             | Стевия              | 6,38 ± 0,15* | 5,34 ± 0,11*     | 18,53 ± 0,42* |
|                             | <b>60-сутки</b><br>(n = 18) | Фруктоза            | 7,45 ± 0,16* | 5,49 ± 0,08*     | 16,69 ± 1,00* |
|                             |                             | Стевия              | 7,59 ± 0,19* | 5,99 ± 0,09*     | 14,44 ± 0,44* |

Примечание: \* P<0,05 относительно исходных показателей;

В таблице 2 представлены результаты влияния СЗ на обмен веществ в организме. Количество общего белка снизилось на 15,3 % по сравнению с исходным значением в конце опыта при применении фруктозы и на 7,2% при применении стевии (Табл. 2). Снижение содержания альбумина наблюдалось только при применении стевии.

Таблица 2

**Влияние натуральных сахарозаменителей на биохимические показатели крови (M±m)**

| ПОКАЗАТЕЛЬ  | СЗ       | ИСХОДНЫЙ      | 30-СУТ.        | 60-СУТ.        |
|---|----------|---------------|----------------|----------------|
| <i>Показатели обмена белков и азотсодержащих соединений</i> |          |               |                |                |
| Общий белок, г/л  | Фруктоза | 63,80 ± 0,70  | 65,90 ± 0,76   | 54,33 ± 1,02*  |
|   | Стевия   | 70,53 ± 0,95  | 71,80 ± 1,02   | 65,44 ± 1,19*  |
| Альбумин, г/л   | Фруктоза | 39,24 ± 0,67  | 39,60 ± 0,67   | 40,83 ± 0,90   |
|   | Стевия   | 40,98 ± 0,71  | 37,88 ± 1,03*  | 33,56 ± 0,91*  |
| Мочевина, ммоль/л   | Фруктоза | 4,75 ± 0,13   | 3,82 ± 0,22*   | 6,07 ± 0,2*    |
|   | Стевия   | 5,12 ± 0,12   | 7,68 ± 0,22*   | 6,62 ± 0,24*   |
| Креатинин, мкмоль/л   | Фруктоза | 36,50 ± 1,07  | 75,80 ± 0,72*  | 77,00 ± 1,54*  |
|   | Стевия   | 43,81 ± 0,95  | 85,46 ± 2,60*  | 79,47 ± 1,60*  |
| <i>Ферменты</i>   |          |               |                |                |
| АЛТ, ед./л  | Фруктоза | 56,65 ± 1,15  | 88,22 ± 3,67*  | 95,83 ± 1,91*  |
|   | Стевия   | 88,05 ± 2,18  | 130,13 ± 2,43* | 119,34 ± 5,56* |
| АСТ, ед./л  | Фруктоза | 112,90 ± 2,16 | 109,70 ± 2,58  | 102,39 ± 1,74  |
|   | Стевия   | 127,52 ± 2,94 | 156,8 ± 3,67*  | 131,79 ± 5,59  |
| <i>Показатели липидного обмена</i>                          |          |               |                |                |
| Холестерин, ммоль/л   | Фруктоза | 1,00 ± 0,02   | 1,15 ± 0,06*   | 1,37 ± 0,06*   |
|   | Стевия   | 1,48 ± 0,07   | 1,75 ± 0,05*   | 1,59 ± 0,07    |
| Триглицериды, ммоль/л                                       | Фруктоза | 0,71 ± 0,03   | 0,65 ± 0,04    | 1,04 ± 0,12*   |
|   | Стевия   | 0,67 ± 0,02   | 0,77 ± 0,03*   | 0,63 ± 0,02    |
| ЛПОНП, ммоль/л  | Фруктоза | 0,19 ± 0,01   | 0,18 ± 0,01    | 0,27 ± 0,01*   |
|   | Стевия   | 0,13 ± 0,01   | 0,15 ± 0,01    | 0,13 ± 0,01    |
| ЛПНП, ммоль/л   | Фруктоза | 0,14 ± 0,01   | 0,13 ± 0,01    | 0,21 ± 0,01*   |
|   | Стевия   | 0,90 ± 0,03   | 0,87 ± 0,03    | 0,85 ± 0,04    |
| ЛПВП, ммоль/л   | Фруктоза | 0,51 ± 0,03   | 0,44 ± 0,03    | 0,42 ± 0,02*   |
|   | Стевия   | 0,70 ± 0,02   | 0,66 ± 0,02    | 0,65 ± 0,02    |
| КА  | Фруктоза | 1,21 ± 0,23   | 1,72 ± 0,12*   | 2,35 ± 0,16*   |
|   | Стевия   | 1,12 ± 0,07   | 1,09 ± 0,05    | 1,45 ± 0,07*   |
| <i>Показатели обмена минеральных веществ</i>                |          |               |                |                |
| Na <sup>+</sup> , ммоль/л                                   | Фруктоза | 143,29 ± 0,64 | 146,77 ± 0,92  | 135,26 ± 1,46  |
|   | Стевия   | 141,57 ± 1,43 | 135,11 ± 1,48  | 139,94 ± 1,18  |
| K <sup>+</sup> , ммоль/л                                    | Фруктоза | 5,90 ± 0,20   | 3,22 ± 0,19*   | 3,77 ± 0,08*   |
|   | Стевия   | 5,38 ± 0,11   | 5,05 ± 0,10    | 4,04 ± 0,13*   |
| Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л                                  | Фруктоза | 2,10 ± 0,01   | 1,01 ± 0,02*   | 0,89 ± 0,02*   |
|   | Стевия   | 2,17 ± 0,03   | 2,08 ± 0,02    | 1,98 ± 0,03*   |

Примечание: \* P<0,05 относительно исходных показателей;

Количество мочевины снизилось на 19,6 % от исходного уровня при введении фруктозы в течение 1 месяца и увеличилось на 28,3 % в конце опыта. При введении стевии количество мочевины было выше исходного показателя на 49,9 и 29,3% в 1-й и 2-й месяцы, соответственно (Табл. 2).

При введении фруктозы количество креатинина в крови увеличилось на 107,7 и 111,0 % на 30-е и 60-е сутки опыта, соответственно. При введении стевии эти показатели были на 95,0 и 81,4 % выше исходного, соответственно.

При изучении влияния фруктозы на ферменты печени только активность АЛТ оказалась выше на 55,7 и 69,2 % по сравнению с исходным на 30-е и 60-е дни. При введении стевии активность АЛТ была на 47,8 и 35,5 % выше на 30 и 60 дни, соответственно. При этом на 30-е сутки эксперимента активность АСТ была на 23,3% выше исходного значения, а в конце эксперимента она снизилась до исходного значения.

При изучении влияния фруктозы на жировой обмен установлено, что в конце эксперимента значительно увеличилось количество общего холестерина, триглицеридов, ЛПОНП и ЛПНП. Содержание ЛПВП снизилось на 17,7 % по сравнению с первоначальным показателем. Эти изменения привели к увеличению КА на 94,2%.

При введении животным стевии изменения жирового обмена были значительно меньшими: КА была на 29,5 % выше исходного значения на 60-е сутки. Эти результаты доказывают, что длительное хроническое употребление фруктозы может негативно влиять на липидный обмен, вызывая гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию и повышенную атерогенность.

При изучении влияния фруктозы на обмен микроэлементов количество натрия в ходе эксперимента существенно не менялось. Количество калия снизилось на 45,4 и 36,1 % на 30-е и 60-е сутки опыта, соответственно. Содержание кальция также снизилось на 51,9 % в первой половине опыта и на 57,6 % в конце опыта. Не было никаких изменений в содержании натрия, когда крысам давали стевию. На 60-й день содержание калия снизилось на 24,9 %, а кальция – на 8,8 %.

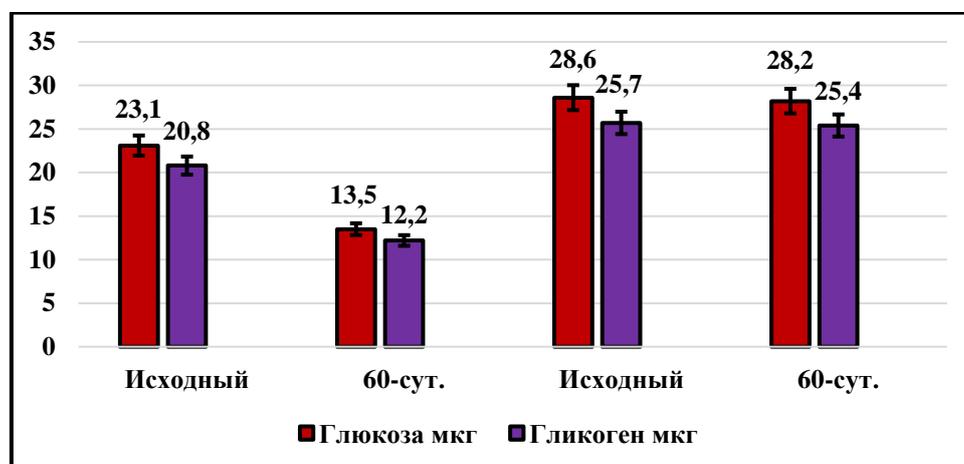


Рис. 1. Изменение количества глюкозы и гликогена в ткани печени под влиянием фруктозы и стевии.

На 60-й день приема фруктозы установлено, что количество глюкозы и гликогена в ткани печени снизилось почти в 2 раза по сравнению с исходными показателями (рис. 1). При введении стевии количество глюкозы и гликогена в печени не изменилось от исходного уровня. Таким образом, результаты показывают, что под воздействием фруктозы может нарушаться углеводный обмен в печени и снижаться продукция гликогена.

В четвертой главе диссертации «Влияние искусственных подсластителей на углеводный обмен» представлены результаты влияния искусственных подсластителей - цикламата натрия и сахарина на углеводный обмен. Результаты показали также прогрессивное повышение уровня глюкозы в крови при длительном и непрерывном приеме цикламата натрия: на 30-е сутки эксперимента оно было на 62,3 % выше исходного значения, на 60-е сутки - на 69,6 % (Табл. 3). При этом количество инсулина было выше исходного значения на 30-е и 60-е сутки на 96,5 и 67,2 %, соответственно. Гликированный гемоглобин увеличился на 70,3 % на 30-й день и на 76,0 % на 60-й день по сравнению с исходным уровнем.

При длительном и непрерывном введении сахарина изменения показателей углеводного обмена крови были аналогичны таковым цикламата: на 30-е сутки опыта содержание глюкозы превышало исходное значение на 53,4 %, а на 60-е сутки – оно было на 80,5 % выше. Уровень инсулина был на 40,8 и 23,2 % выше исходного уровня на 30-й и 60-й дни соответственно.

Гликированный гемоглобин увеличился на 64,7% на 30-й день и на 82,4% на 60-й день по сравнению с исходным уровнем. Результаты показали, что длительное непрерывное введение цикламата и сахарина может вызвать гипергликемию и гиперинсулинемию.

**Таблица 3**

**Влияние искусственных подсластителей на показатели углеводного обмена крови, М±m**

| Дни                         |                            | Подсластители | Глюкоза, ммоль/л | НbA1C %      | Инсулин, mU/L |
|-----------------------------|----------------------------|---------------|------------------|--------------|---------------|
| <b>Исходный</b><br>(n = 20) |                            | Цикламат      | 4,40 ± 0,09      | 3,37 ± 0,08  | 9,50 ± 0,21   |
|                             |                            | Сахарин       | 4,40 ± 0,09      | 3,4 ± 0,11   | 12,5 ± 0,65   |
| <b>Опыт</b>                 | <b>30-сут.</b><br>(n = 20) | Цикламат      | 7,14 ± 0,19*     | 5,74 ± 0,10* | 18,67 ± 0,10* |
|                             |                            | Сахарин       | 6,75 ± 0,16*     | 5,6 ± 0,08*  | 17,6 ± 0,73*  |
|                             | <b>60-сут.</b><br>(n = 18) | Цикламат      | 7,46 ± 0,13*     | 5,93 ± 0,07* | 15,88 ± 1,06* |
|                             |                            | Сахарин       | 7,94 ± 0,12*     | 6,2 ± 0,02*  | 15,4 ± 0,58*  |

Примечание: \* P<0,05 относительно показателей исходной группы;

Результаты влияния подсластителей на обмен веществ организма представлены на таблице 4. На 30-е сутки опыта при применении цикламата количество общего белка увеличивалось на 14,5%, а на 60-е сутки всего на 5,1% от исходного (Табл. 4). Это увеличение сопровождалось увеличением уровня альбумина: уровень альбумина был на 18,7 и 16,8 % выше исходного показателя на 30 и 60 дни, соответственно.

Таблица 4

**Влияние искусственных подсластителей на биохимические показатели крови (M±m)**

| Показатели   | Подсластители | Исходный      | 30-сут.        | 60-сут.        |
|--|---------------|---------------|----------------|----------------|
| <i>Показатели обмена белка и азотсодержащих соединений</i> |               |               |                |                |
| Общий белок, г/л   | ЦиклаMAT      | 66,20 ± 0,89  | 75,8 ± 0,57*   | 69,6 ± 0,71*   |
|  | Сахарин       | 72,24 ± 1,28  | 66,21 ± 1,05*  | 58,31 ± 0,92*  |
| Альбумин, г/л  | ЦиклаMAT      | 37,32 ± 0,68  | 44,3 ± 0,90*   | 43,6 ± 0,78*   |
|  | Сахарин       | 42,57 ± 1,12  | 30,21 ± 0,75*  | 28,43 ± 1,24*  |
| Мочевина, ммоль/л  | ЦиклаMAT      | 4,99 ± 0,13   | 6,06 ± 0,21*   | 7,19 ± 0,18*   |
|  | Сахарин       | 5,45 ± 0,13   | 8,39 ± 0,20*   | 7,19 ± 0,18*   |
| Креатинин, мкмоль/л  | ЦиклаMAT      | 36,66 ± 0,82  | 68,58 ± 1,10*  | 78,54 ± 2,18*  |
|  | Сахарин       | 47,25 ± 1,16  | 84,11 ± 1,79*  | 87,25 ± 2,10*  |
| <i>Ферменты</i>  |               |               |                |                |
| АЛТ, ед./л   | ЦиклаMAT      | 55,45 ± 2,06  | 85,56 ± 1,47*  | 96,74 ± 2,36*  |
|  | Сахарин       | 71,40 ± 2,27  | 124,1 ± 4,27*  | 120,72 ± 4,03* |
| АСТ, ед./л   | ЦиклаMAT      | 113,4 ± 1,9   | 122,5 ± 1,7*   | 121,0 ± 6,4    |
|  | Сахарин       | 119,58 ± 6,08 | 160,15 ± 6,18* | 170,14 ± 5,97* |
| <i>Показатели липидного обмена</i>                         |               |               |                |                |
| Холестерин, ммоль/л  | ЦиклаMAT      | 1,04 ± 0,02   | 1,51 ± 0,09*   | 1,33 ± 0,07*   |
|  | Сахарин       | 1,65 ± 0,09   | 1,33 ± 0,07*   | 1,40 ± 0,07*   |
| Триглицериды, ммоль/л                                      | ЦиклаMAT      | 0,67 ± 0,03   | 0,76 ± 0,04    | 0,93 ± 0,06*   |
|  | Сахарин       | 0,93 ± 0,07   | 0,78 ± 0,05*   | 0,86 ± 0,05    |
| ЛПОНП, ммоль/л   | ЦиклаMAT      | 0,13 ± 0,01   | 0,15 ± 0,01    | 0,19 ± 0,01*   |
|  | Сахарин       | 0,19 ± 0,01   | 0,16 ± 0,01*   | 0,17 ± 0,01    |
| ЛПНП, ммоль/л  | ЦиклаMAT      | 0,22 ± 0,05   | 0,24 ± 0,01    | 0,34 ± 0,03*   |
|  | Сахарин       | 0,64 ± 0,04   | 0,57 ± 0,03    | 0,47 ± 0,03*   |
| ЛПВП, ммоль/л  | ЦиклаMAT      | 0,53 ± 0,02   | 0,56 ± 0,02    | 0,99 ± 0,07*   |
|  | Сахарин       | 0,68 ± 0,02   | 0,53 ± 0,02*   | 0,47 ± 0,02*   |
| КА   | ЦиклаMAT      | 1,02 ± 0,09   | 1,86 ± 0,32*   | 0,69 ± 0,08*   |
|  | Сахарин       | 1,41 ± 0,09   | 1,62 ± 0,19    | 2,12 ± 0,22*   |
| <i>Показатели обмена минеральных веществ</i>               |               |               |                |                |
| Na <sup>+</sup> , ммоль/л                                  | ЦиклаMAT      | 143,7 ± 1,0   | 151,3 ± 1,36*  | 133,9 ± 1,9*   |
|  | Сахарин       | 140,26 ± 1,57 | 132,12 ± 1,4*  | 118,10 ± 5,60* |
| K <sup>+</sup> , ммоль/л                                   | ЦиклаMAT      | 5,08 ± 0,13   | 2,93 ± 0,21*   | 2,81 ± 0,15*   |
|  | Сахарин       | 5,34 ± 0,80   | 3,86 ± 0,15*   | 3,05 ± 0,10*   |
| Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л                                 | ЦиклаMAT      | 2,09 ± 0,01   | 0,86 ± 0,02*   | 0,79 ± 0,02*   |
|  | Сахарин       | 2,12 ± 0,04   | 1,82 ± 0,07*   | 1,46 ± 0,08*   |

Примечание: \* P<0,05 относительно показателей исходной группы;

Количество мочевины было на 21,4 и 44,1 % выше исходного значения на 30-е и 60-е сутки, соответственно. Количество креатинина также увеличилось на 87,1 и 114,2% на 30-й и 60-й дни опыта, соответственно.

При введении сахарина, наоборот, наблюдалось снижение количества белка: на 30-е сутки оно было ниже исходного значения на 8,4 %, а на 60-е сутки – на 19,3%. Данное снижение сопровождалось снижением альбумина: он был на 29,0 % ниже исходного уровня на 30-й день и на 33,2 % ниже на 60-й день. При введении сахарина содержание мочевины было на 54,0 и 31,9 % выше исходного уровня на 30-е и 60-е дни, соответственно. Количество креатинина также увеличилось на 78,0 и 84,7 % на 30-е и 60-е сутки опыта, соответственно. При изучении влияния цикламата натрия на ферменты печени установлено, что наблюдается увеличение активности АЛТ на 54,3 и 74,5 % от исходного значения на 30-е и 60-е сутки, соответственно. Статистически значимое увеличение активности АСТ на 8,0 % от исходного уровня наблюдалось только на 30-й день. При введении сахарина активность АЛТ на 30-е и 60-е сутки была выше на 73,8 и 69,1 %. На 30-е сутки эксперимента активность АСТ была на 33,9 % выше исходного значения, а в конце эксперимента – на 42,3 % выше исходного значения. При изучении влияния цикламата на жировой обмен установлено, что в конце эксперимента значительно увеличивается количество общего холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП.

Увеличение количества ЛПВП привело к снижению КА на 32,4 %. При введении животным сахарина на 30-е и 60-е сутки опыта количество холестерина было на 19,4 и 15,2 % ниже исходного значения. Статистически значимое снижение уровня триглицеридов и ЛПОНП на 16,1 и 15,8 %, соответственно наблюдалось только на 30-е сутки. Статистически значимое снижение ЛПНП и ЛПВП наблюдалось на 60-е сутки эксперимента, и эти изменения привели к увеличению КА на 50,4 % на 60-е сутки.

При изучении влияния цикламата на обмен микроэлементов изменения в количестве натрия были не очень больших пределах. Количество калия снизилось на 42,3 и 44,7 % на 30-е и 60-е сутки опыта, соответственно. Содержание кальция также снизилось на 58,9 % в первой половине опыта и на 62,2 % в конце опыта. Содержание натрия было на 15,8 % ниже на 60-й день, когда крысам вводили сахарин. Содержание калия снизилось на 27,7 и 42,9%, кальция – на 14,2 и 31,1 % на 30-е и 60-е сутки, соответственно.

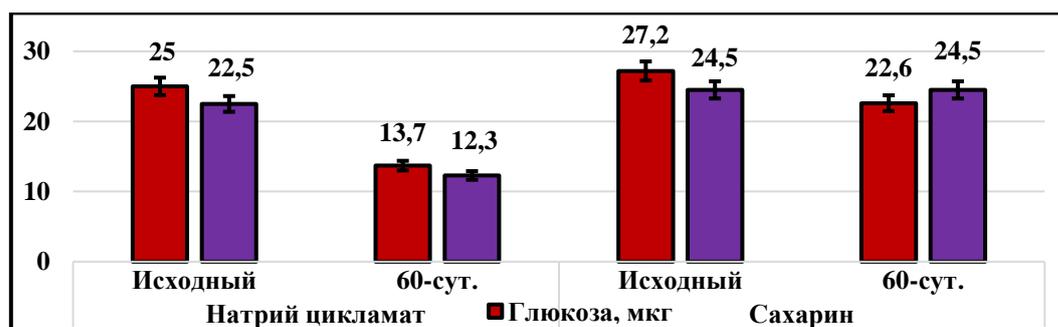


Рис. 2. Изменения количества глюкозы и гликогена в ткани печени под влиянием цикламата натрия и сахарина.

Эксперименты показали, что на 60-й день введения цикламата количество глюкозы и гликогена в ткани печени снизилось почти в 2 раза по сравнению с исходным, как и фруктоза (рис. 2). При введении сахараина наблюдалось небольшое уменьшение количества глюкозы в печени, но не было изменений в количестве гликогена.

В пятой главе диссертации «Оценка роли сахарозаменителей и подсластителей в развитии инсулинорезистентности» анализируется роль изучаемых веществ в развитии инсулинорезистентности. Для получения информации о развитии инсулинорезистентности был проведен ГТТ у животных.

Результаты показали, что у крыс, получавшие фруктозу и стевию, чувствительность к глюкозе была существенно ниже на 30-е и 60-е сутки (Рис. 3, а и б).

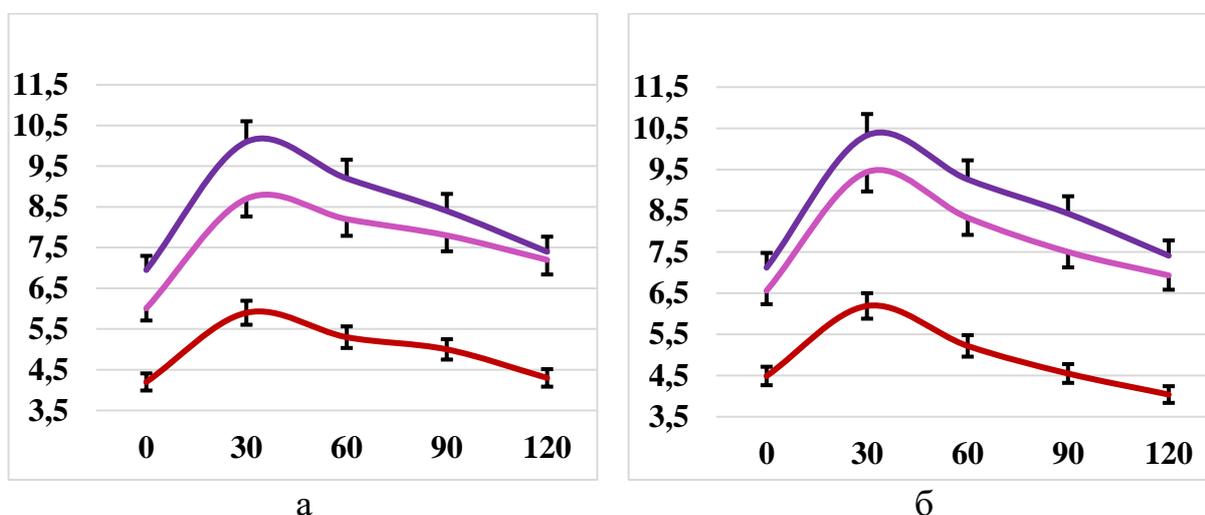


Рис. 3. Глюкозотолерантный тест у крыс, получавших фруктозу и стевию  
*а – фруктоза; б – стевия; красная линия – исходное состояние; розовая линия – на 30-й день введения СЗ; синяя линия – на 60-й день введения СЗ.*

Для количественного сравнения результатов рассчитывали площадь под кривой глюкозы (AUC). При введении фруктозы на 30-й и 60-й дни AUC превышала исходное значение в 1,54 и 1,72 раза соответственно (рис. 4а), а при введении стевии - в 1,58 и 1,73 раза (Рис. 4б).

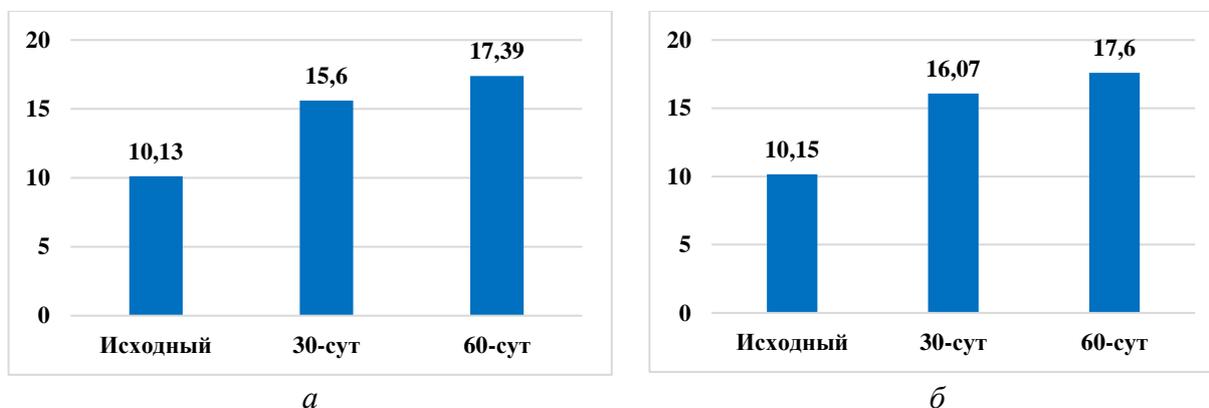
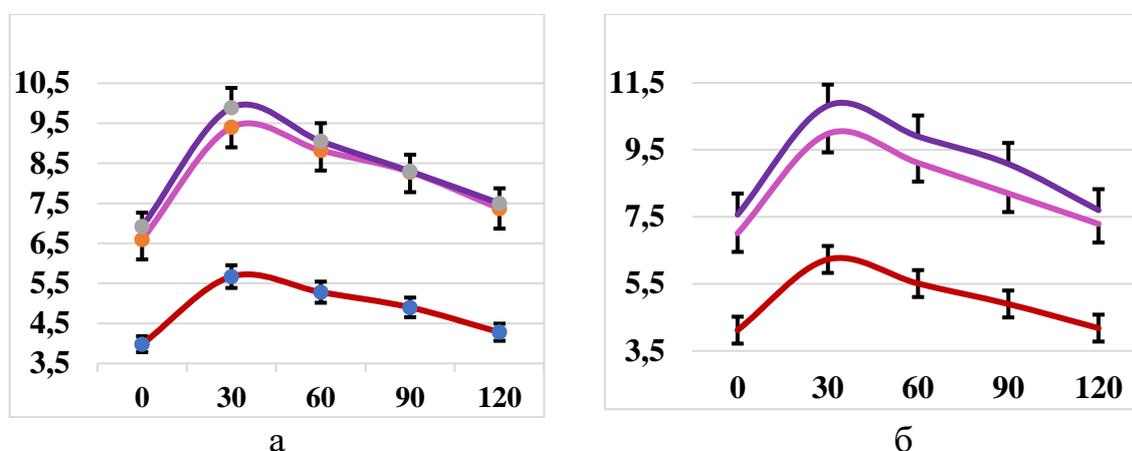


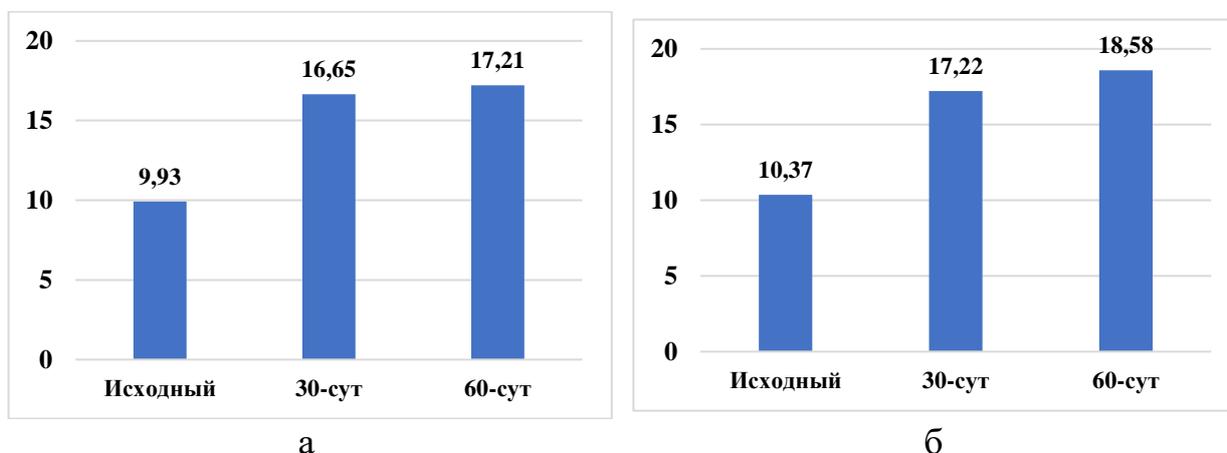
Рис. 4. Площадь под кривой «концентрация глюкозы - время» у экспериментальных животных.  
*а – фруктоза; б – стевия; ось ординат – ммоль•ч/л;*

Анализ роли искусственных подсластителей в развитии инсулинорезистентности показал, что при введении цикламата и сахарина у крыс также была достоверное снижение чувствительность к глюкозе на 30-е и 60-е сутки (Рис. 5, а и б).



**Рис. 5. Глюкозотолерантный тест у крыс, получавших цикламат натрия и сахарин.** а – цикламат; б – сахарин; красная линия – исходное состояние; розовая линия – на 30-й день введения подсластителей; синяя линия – на 60-й день введения подсластителей;

При расчете индекса AUC цикламат превышал исходное значение в 1,66 и 1,73 раза на 30-й и 60-й дни введения (рис. 6а), а при введении сахарина - в 1,66 и 1,79 раза (Рис. 6б).



**Рис. 6. Площадь под кривой «концентрация глюкозы - время» у экспериментальных животных.**

а - цикламат; б – сахарин; ось ординат – ммоль·ч/л;

И, наконец, был рассчитан индекс инсулинорезистентности для всех изучаемых веществ. При оценке инсулинорезистентности были использованы различные индексы инсулинорезистентности. Результаты представлены в таблице 5. Результаты показали, что при добавлении фруктозы и сахарина животные прибавляли в среднем по 1 г в день, а при добавлении цикламата и стевии они не прибавляли в весе или даже вес незначительно снижался. Установлено, что инсулиновые показатели инсулинорезистентности практически во всех случаях увеличились от исходных значений в 2,5-3,5 раза. Значительные изменения наблюдались и в неинсулиновых показателях инсулинорезистентности, особенно у МИ.

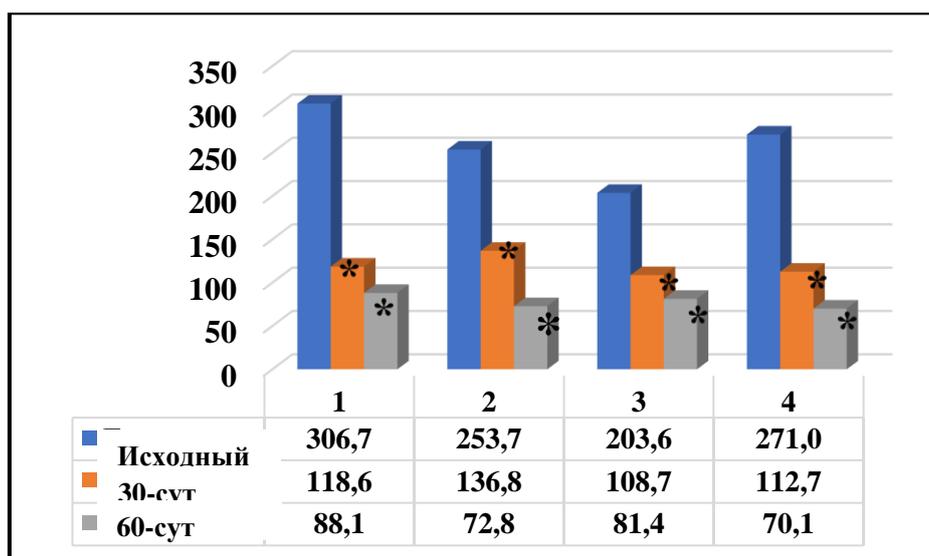
Таблица 5

**Показатели индексов инсулинорезистентности при применении  
изучаемых веществ (M±m)**

| Сроки          | СЗ и ПС  | Антропометрические показатели                |              |                  |              |
|----------------|----------|--|--------------|------------------|--------------|
|                |          | Вес, г                                       |              | ΔВес за сутки, г |              |
| Исходный       | Фруктоза | 174,8 ± 4,6                                  |              | -                |              |
|                | Стевия   | 179,4 ± 1,9                                  |              | -                |              |
|                | Циклакат | 175,8 ± 4,0                                  |              | -                |              |
|                | Сахарин  | 115,7 ± 3,0                                  |              | -                |              |
| 30-сутки опыта | Фруктоза | 216,4 ± 5,1*                                 |              | + 1,39           |              |
|                | Стевия   | 167,4 ± 3,3*                                 |              | - 0,4            |              |
|                | Циклакат | 171,4 ± 4,0                                  |              | - 0,15           |              |
|                | Сахарин  | 146,2 ± 4,5*                                 |              | + 1,02           |              |
| 60-сутки опыта | Фруктоза | 231,7 ± 4,5*                                 |              | + 0,95           |              |
|                | Стевия   | 178,8 ± 6,50                                 |              | - 0,01           |              |
|                | Циклакат | 164,3 ± 5,8                                  |              | - 0,19           |              |
|                | Сахарин  | 176,8 ± 5,1*                                 |              | + 1,02           |              |
|                |          | Инсулиновые индексы инсулинорезистентности   |              |                  |              |
|                |          | НОМА-IR                                      | CARO         | QUICKI           | FIRI         |
| Исходный       | Фруктоза | 1,98 ± 0,05                                  | 1,78 ± 0,05  | 0,34 ± 0,002     | 1,78 ± 0,05  |
|                | Стевия   | 2,52 ± 0,10                                  | 2,26 ± 0,09  | 0,33 ± 0,002     | 2,26 ± 0,09  |
|                | Циклакат | 1,88 ± 0,05                                  | 1,69 ± 0,04  | 0,35 ± 0,001     | 1,69 ± 0,04  |
|                | Сахарин  | 2,48 ± 0,14                                  | 2,23 ± 0,12  | 0,33 ± 0,003     | 2,23 ± 0,12  |
| 30-сутки опыта | Фруктоза | 5,36 ± 0,16*                                 | 4,82 ± 0,14* | 0,30 ± 0,001*    | 4,82 ± 0,14* |
|                | Стевия   | 5,25 ± 0,17*                                 | 4,72 ± 0,15* | 0,30 ± 0,001*    | 4,72 ± 0,15* |
|                | Циклакат | 5,92 ± 0,16*                                 | 5,33 ± 0,14* | 0,30 ± 0,001*    | 5,33 ± 0,14* |
|                | Сахарин  | 5,30 ± 0,26*                                 | 4,77 ± 0,23* | 0,30 ± 0,002*    | 4,77 ± 0,23* |
| 60-сутки опыта | Фруктоза | 5,49 ± 0,32*                                 | 4,94 ± 0,11* | 0,30 ± 0,002*    | 4,94 ± 0,11* |
|                | Стевия   | 4,87 ± 0,20*                                 | 4,39 ± 0,18* | 0,30 ± 0,002*    | 4,39 ± 0,18* |
|                | Циклакат | 5,26 ± 0,35*                                 | 4,73 ± 0,32* | 0,30 ± 0,003*    | 4,73 ± 0,32* |
|                | Сахарин  | 5,46 ± 0,23*                                 | 4,91 ± 0,08* | 0,30 ± 0,002*    | 4,91 ± 0,08* |
|                |          | Неинсулиновые индексы инсулинорезистентности |              |                  |              |
|                |          | ТГ/ХС ЛПВП                                   | ТГИ          | МИ               |              |
| Исходный       | Фруктоза | 1,40 ± 0,09                                  | 7,77 ± 0,03  | 12,20 ± 1,25     |              |
|                | Стевия   | 0,98 ± 0,05                                  | 7,78 ± 0,03  | 6,67 ± 0,55      |              |
|                | Циклакат | 1,30 ± 0,07                                  | 7,75 ± 0,05  | 11,67 ± 1,25     |              |
|                | Сахарин  | 1,40 ± 0,10                                  | 8,06 ± 0,06  | 9,61 ± 0,87      |              |
| 30-сутки опыта | Фруктоза | 1,53 ± 0,14                                  | 8,12 ± 0,07* | 26,94 ± 3,88*    |              |
|                | Стевия   | 1,19 ± 0,06 *                                | 8,26 ± 0,04* | 11,76 ± 0,86*    |              |
|                | Циклакат | 1,42 ± 0,09                                  | 8,35 ± 0,05* | 20,05 ± 2,73*    |              |
|                | Сахарин  | 1,52 ± 0,10                                  | 8,31 ± 0,05* | 20,48 ± 1,48*    |              |
| 60-сутки опыта | Фруктоза | 2,62 ± 0,17*                                 | 8,72 ± 0,04* | 51,20 ± 5,91*    |              |
|                | Стевия   | 0,98 ± 0,04                                  | 8,23 ± 0,05  | 11,78 ± 0,83*    |              |
|                | Циклакат | 1,21 ± 0,11                                  | 8,59 ± 0,06* | 11,92 ± 1,50     |              |
|                | Сахарин  | 1,89 ± 0,15*                                 | 8,58 ± 0,04* | 33,85 ± 3,45*    |              |

Примечание: \* P<0,05 относительно исходного группа;

И, наконец, функциональная активность β-клеток в ходе эксперимента прогрессивно снижалась, и на 60-е сутки эксперимента оказалась ниже от исходного значения от 2,5 (циклакат натрия) до 3,9 раза (сахарин) (Рис. 7).



**Рис. 7. Функциональная активность  $\beta$ -клеток при хроническом употреблении заменителей сахара и искусственных подсластителей**  
 1 – фруктоза, 2 – стевия, 3 – цикламат натрия, 4 – сахарин, по оси ординат – условные единицы, \* -  $P < 0,05$ .

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что как натуральные заменители сахара, так и искусственные подсластители могут привести к инсулинорезистентности организма при их непрерывном приеме в течение длительного времени.

## ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Влияние сахарозаменителей на углеводный обмен и возможная их роль в развитии инсулинорезистентности» сформулированы следующие выводы:

1. При хроническом введении в организм в допустимых суточных дозах заменителей сахара (фруктозу и стевию) и подсластителей (сахарина и цикламата натрия) в крови прогрессивно увеличивается содержание глюкозы и гликированного гемоглобина.

2. При хроническом введении в организм фруктозу и цикламата натрия в допустимых суточных дозах количество гликогена и глюкозы в печени резко снижается и при этом существенных изменений количества гликогена и глюкозы под влиянием сахарина не наблюдается.

3. Хроническое введение в организм сахарозаменителей и подсластителей в допустимых суточных дозах приводит к резкому повышению уровня мочевины и креатинина на фоне неизменного или слабого снижения содержания общего белка и альбуминов в крови.

4. При хроническом введении в организм фруктозу, стевию и сахарина в допустимых суточных дозах изменения количества компонентов жирового обмена приводят к увеличению коэффициента атерогенности, а в случае цикламата натрия, наоборот, к уменьшению.

5. При хроническом введении в организм сахарозаменителей и подсластителей в допустимых суточных дозах индекс инсулинорезистентности увеличивается в 2-3 раза.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE SCIENTIFIC  
COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 FOR THE AWARDING OF  
ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**KHABIBULLAEV SANJARBEK MURODILLA UGLI**

**THE INFLUENCE OF SWEETENERS ON CARBOHYDRATE  
METABOLISM AND THEIR POSSIBLE ROLE IN THE DEVELOPMENT  
OF INSULIN RESISTANCE**

**03.00.01 - Biochemistry**

**ABSTRACT**  
**of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences**

**TASHKENT-2024**

**The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2022.2.PhD/Tib2603.**

The dissertation was completed at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.tma.uz) and the Information and Educational Portal «Ziyo Net» (www.ziynet.uz).

**Scientific supervisors:** **Yuldashev Nasirdjan Mukhamedjanovich**  
Doctor of Biological Sciences, Professor

**Official opponents:** **Sabirova Rikhsi Abdikadirovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Ishigov Ibragim Agaevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor  
(Republic of Kazakhstan)

**Lead organization:** **Tashkent State Dental Institute**

The dissertation will be defended on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 at \_\_\_\_\_ hours at a meeting one-time Scientific Council based on the of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 10 educational building, 1st floor. Tel/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. \_\_\_\_\_). (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi street, 2. Tashkent Medical Academy, 2 educational building «B» wing, 7 room. Tel/fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024.  
(mailing protocol register No. \_\_\_\_\_ on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024).

**G.I. Shaykhova**

Chairman of the One-Time Scientific Council based on  
the Scientific Council for the Awarding of Academic  
Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.Sh. Alimukhamedov**

Scientific Secretary of the One-time Scientific Council  
on the basis of a Scientific Council for Awarding  
Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences,  
Associate Professor

**M.J. Allaeva**

Chairman of the One-Time Scientific Seminar under the  
One-Time Scientific Council Awarding Scientific  
Degrees, Doctor of Biological Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study** to evaluate the effect of widely used sugar substitutes and sweeteners on carbohydrate metabolism and their possible role in the development of insulin resistance.

**The object of the study:** 100 white male rats weighing 140-200 g, sugar substitutes – fructose and stevia, sweeteners – sodium cyclamate and saccharin.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

it has been shown that sugar substitutes (fructose and stevia) and sweeteners (saccharin and sodium cyclamate) progressively increase the amount of glucose and glycated hemoglobin in the blood when chronically administered in acceptable daily doses;

it has been shown that with chronic administration of fructose and sodium cyclamate in acceptable daily doses, the amount of glycogen and glucose in the liver decreases sharply, and under the influence of stevia and saccharin, changes in the amount of glycogen and glucose are not significant;

with chronic introduction of sugar substitutes and sweeteners into the body in acceptable daily doses - changes in protein metabolism indicators - a decrease in total protein and albumin, an increase in urea and creatinine, changes in fat metabolism - an increase in cholesterol and triglycerides, a change in the amount of lipoproteins of various densities was detected;

it has been established that sweeteners and sweeteners increase the IR index by 2-3 times with chronic administration into the body in acceptable daily doses.

**Implementation of research results.** Based on scientific data on the impact of sugar substitutes on carbohydrate metabolism and their possible role in the development of insulin resistance:

*first scientific novelty:* for the first time it has been scientifically proven that sugar substitutes (fructose and stevia) and sweeteners (saccharin and sodium cyclamate) progressively increase the amount of glucose and glycated hemoglobin in the blood when chronically administered to the body in permitted doses. The daily doses of the Coordination and Expert Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute are covered in the methodological recommendations "The influence of sugar substitutes on carbohydrate metabolism and assessment of their role in the occurrence of insulin resistance", approved No. 03/13 dated March 31, 2023. This proposal To the practice of the Experimental Laboratory and the Vivarium Department of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care 296<sup>1</sup> dated 07/04/2023 and introduced into practice by orders of the Committee of the Sanitary and Epidemiological Peace and Public Health of the Republic of Uzbekistan dated 08/15/2023 No. 42 (conclusion No. 05/08 dated August 26, 2024 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). *Social efficiency:* given that the consumption of permitted doses of sugar substitutes and sweet products also causes hyperglycemia and an increase in glycated hemoglobin, it is necessary to control their consumption, limit it, replace it with other safe types or develop safe doses of their harmful effects on the body reduces and provides a theoretical basis for creating ways to prevent the development of hyperglycemia.

*Economic efficiency:* controlling the consumption of sugar substitutes and sweet-tasting products, reducing their quantity or replacing them with other safe types made it possible to save 159,200 UZS of extra-budgetary funds per person;

*second scientific novelty:* with chronic introduction of fructose and sodium cyclamate into the body in acceptable daily doses, the amount of glycogen and glucose in the liver decreases sharply, whereas under the influence of stevia and saccharin, changes in the amount of glycogen and glucose are not significant. reflected in the approved methodological recommendations "The influence of sugar substitutes on carbohydrate metabolism and assessment of their role in the development of insulin resistance." This proposal To the practice of the experimental laboratory and the vivarium department of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care 296<sup>1</sup> dated 07/04/2023 and put into practice by orders of the Committee of the Sanitary and Epidemiological Peace and Public Health of the Republic of Uzbekistan dated 08/15/2023 No. 42 (conclusion No. 05/08 dated August 26, 2024 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). *Social efficiency:* with chronic administration of fructose and sodium cyclamate into the body in acceptable daily doses, the amount of glycogen and glucose in the liver decreases sharply, so it is necessary to develop other safe doses for them or replace them with other harmless products will prevent diseases of aglycogenesis in the body. *Economic efficiency:* revision of the daily doses of sugar substitutes and sweeteners allowed to the body, reduction of their amount and strengthening of control over their implementation allowed to save 305,500 UZS of extra-budgetary funds at the expense of one consumer to assess the violation of carbohydrate metabolism in the liver;

*third scientific novelty:* with chronic introduction of sugar substitutes and sweeteners into the body in acceptable daily doses, changes in protein metabolism indicators occur - a decrease in the amount of total protein and albumin, an increase in the amount of urea and creatinine, a change in fat metabolism - an increase in the level of cholesterol and triglycerides, the amount of lipoproteins of various densities. The fact that there are changes is described in the methodological recommendations "The influence of sugar substitutes on carbohydrate metabolism and assessment of their role in the occurrence of insulin resistance ", approved by the Coordination and Expert Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute dated March 31, 2023 No. 03/13. This proposal To the practice of the Experimental Laboratory and the Vivarium Department of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care 296<sup>1</sup> dated 07/04/2023 and introduced into practice by orders of the Committee of the Sanitary and Epidemiological World and Public Health of the Republic of Uzbekistan dated 08/15/2023 No. 42 (conclusion No. 05/08 dated August 26, 2024 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). *Social efficiency:* revision of daily doses of sugar substitutes and sweeteners allowed into the body, reduction of their quantity and strengthening of control over their use will reduce their impact on lipid metabolism disorders, atherosclerosis and dyslipidemia. *Economic efficiency:* review the daily doses of sugar substitutes and sweeteners allowed into the body, reduce their quantity and, by strengthening control over their use, assess their negative impact on fat metabolism, their possible significance in the

development of atherosclerosis and dyslipidemia, saving 108,900 UZS of extra-budgetary funds per consumer;

*fourth scientific novelty:* the fact that sugar substitutes and sweeteners increase the IR index by 2-3 times when chronically administered to the body in acceptable daily doses was approved by the Coordinating Expert Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute on March 31, 2023 under No.1. 13.03 "The influence of sugar substitutes on carbohydrate metabolism and assessment of their role in the occurrence of insulin resistance" is covered in the guidelines. This proposal To the practice of the experimental laboratory and the vivarium department of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care 296 <sup>1</sup> dated 07/04/2023 and introduced into practice by orders of the Committee of the Sanitary and Epidemiological World and Public Health of the Republic of Uzbekistan dated 08/15/2023 No. 42 (conclusion No. 05/08 dated August 26, 2024 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health). *Social efficiency:* strengthening control over daily doses and introducing sugar substitutes and sweeteners permitted in the body, revising doses, reducing their quantity or replacing them with harmless types reduces the risk of developing insulin resistance and type 2 diabetes by 2-3 times and prevents the development of insulin resistance will become the theoretical basis for creating pathways *Economic efficiency:* strengthening control over daily doses and consumption of sugar substitutes and sweeteners, re-evaluation of the number of doses, reduction of their number or replacement with harmless types, diagnostics of insulin resistance, saving 1,456,000 UZS of extra-budgetary funds at the expense of each consumer.

**Structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation was 112 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Xabibullayev S.M., Yuldashev N.M., Suleymanova G.G. Sun'iy shakar o'rnini bosuvchi natriy siklomatning uglevod almashinuviga ta'siri // Pediatriya ilmiy-amaliy jurnali. – 2022. – № 4. – Б. 196-199. (14.00.00, №16)

2. The possible role of chronic consumption of sodium cyclamate in the development of hyperglycemia and insulin resistance // Central Asian Journal of Medicine. –2023. – Vol. 4, P-33-43 ((14.00.00; ОАК Раёсатининг 2020 йил 30 июлдаги 283/7.1-сон қарори)

3. Xabibullayev S.M., Yuldashev N.M., Mirakbarova N.T. Shakar o'rnini bosuvchilarning uglevod almashinuviga ta'siri va ularning 2-tip qandli diabet paydo bo'lishidagi ehtimoliy ahamiyati // Shoshilinch tibbiyot axborotnomasi. – 2022. – т. 14, № 6. – Б. 42-45. (14.00.00, № 11)

4. Xabibullayev S.M., Yuldashev N.M., Mamazulunov N.X. Metabolic changes in the body as the result of long-term use of artificial sweetener-sodium cyclamate // "Science and Innovation" international scientific journal. – 2023. – v. 2, Issue 10. – P. 64-70. (SJIF 5,608)

**II бўлим (II часть; part II)**

5. Khabibullaev S.M., Yuldashev N.M. Effect of sugar substitute sodium cyclamate on carbohydrate metabolism in liver tissue // International conference on Modern Science and Scientific Studies Vol. 3 No. 4 (2024): SCMS. 154-155, Paris. – 2024. (France).

6. Khabibullaev S.M. Influence of fructose as a sugar substitute on the content of glucose and insulin in the blood serum // Proceedings of International Educators Conference. P-47-48. Rome. – 2024. (Italy)

7. Xabibullayev S.M. Fruktozaning uglevod almashinuviga ta'siri va uning insulinrezistentlik paydo bo'lishidagi ehtimoliy ahamiyati // Toshkent tibbiyot akademiyasi tashkil etilganining 100 yilligiga bag'ishlangan "Tibbiyotda innovatsion yondashuvlar" mavzusidagi xalqaro ishtirokdagi yosh olimlarning Ilmiy-amaliy anjumani materiallari to'plami // Toshkent – 2022 y, 22-aprel. – B. 57-58.

8. Xabibullayev S.M., Yuldashev N.M., Ro'zmetova R.B. Tabiiy shakar o'rnini bosuvchi modda fruktozaning qonda glyukoza va insulin miqdorlariga ta'siri // Biofizika va biokimyo muammolari – 2022 (Ilmiy konferensiya materiallari). – Toshkent 20 may 2022 yil. – B. 40-42.

9. Xabibullayev S.M. Natriy siklomatning uglevod almashinuviga va insulinrezistentlik rivojlanishiga ta'siri // "Yosh olimlar kunlari" Respublika ilmiy-amaliy anjumani xalqaro ishtirok bilan tezislar to'plami. – Toshkent. – 2022y 29-aprel. – B. 877-879.

10. Xabibullayev S.M., Rustamov MF.O., Xoldarova R.X. Shakar o‘rnini bosuvchi natriy siklomatning jigar to‘qimasida uglevod almashinuviga ta’siri // Material of The International Conference of Young Scientist “Actual problems of modern medicine” Collection of the conference materials. 14-aprel, 2023-yil. Tashkent. – B. 185-186.

11. Xabibullayev S.M., Yuldashev N.M., Mamazulunov N.X. Natriy siklomatni uzoq vaqt davomida qo‘llanilganda organizmda uglevod almashinuvining holati // Infeksiya, immunitet va farmakologiya. – 2023. – t. 2. – B. 105-116. (№ 15)

12. Xabibullayev S.M., Yuldashev N.M. Shakar o‘rnini bosuvchilarning uglevod almashinuviga ta’siri va ularning insulinrezistentlik paydo bo‘lishidagi ro‘lini baholash // Uslubiy tavsiyanoma. – Tashkent. – 2023. – 10 b.

Бичими 60x84 1/16. Ризограф босма усули. Times гарнитураси.

Шартли босма табағи: 3,25. Адади 100. Буюртма № 47.

Баҳоси келишилган нархда.

«ЎзР Фанлар Академияси Асосий кутубхонаси» босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100170, Тошкент ш., Зиёлилар кўчаси, 13-уй.