

ISSN 1477-9315



JOURNAL OF
**ENVIRONMENTAL
HEALTH RESEARCH**



The abbreviation of the journal title "**Journal of environmental health research**" is "**J. Environ. Health Res.**". It is the recommended abbreviation to be used for abstracting, indexing and referencing purposes and meets all criteria of the [ISO 4 standard](#) for abbreviating names of scientific journals.

Journal of Environmental Health Research is devoted to the rapid publication of research in environmental health, acting as a link between the diverse research communities and practitioners in environmental health. Published articles encompass original research papers, technical notes and review articles. JEHR publishes articles on all aspects of the interaction between the environment and human health. This interaction can broadly be divided into three areas: 1. The natural environment and health – health implications and monitoring of air, water and soil pollutants and pollution and health improvements and air, water and soil quality standards; 2. The built environment and health – occupational health and safety, exposure limits, monitoring and control of pollutants in the workplace, and standards of health; and 3. Communicable diseases – disease spread, control and prevention, food hygiene and control, and health aspects of rodents and insects.

Editorial board

Professor Chan Lu – Xiang Ya School of Public Health, Central South University, China
Dr. Kristina Mena - School of Public Health, the University of Texas Health Science Center at Houston, USA
Dr Pablo Orellano - National Scientific and Technical Research Council (CONICET) and National Technological University, Argentina

Abdumalik Djililov Tashkent Pediatric Medical Institute

Dilfuza Turdieva Tashkent Pediatric Medical Institute

Nigora Alieva Tashkent Pediatric Medical Institute

Khursandoy Akramova Tashkent Pediatric Medical Institute

Ozimbay Otaxanovich Jabbarov Tashkent medical academy

Professor Susan Pinney – College of Medicine, University of Cincinnati, USA

Professor Grażyna Plaza – Institute for Ecology of Industrial Areas, Poland

Professor Andrew Povey – School of Health Sciences, University of Manchester, UK

Dr Jack Siemiatycki - University of Montreal, Canada

Dr. Baltabaev Ubaidulla Abdvakilovich Tashkent State Dental Institute

Dr. Asrankulova Diloram Bakhtiyarovna - doctor of medical sciences, associate professor. Andijan State Medical institute

Dr. KHudaynazarova Salomat Tashkent Pediatric Medical Institute, Hospital Pediatrics 2, Department of Folk Medicine. PhD

Dr. Rakhimov Oybek Umarovich Tashkent Pediatric Medical Institute

Dr. Jafarov Khasan Mirzakhidovich, Tashkent Pediatric Medical Institute

Dr. Sodikova Dilrabo Andijan state medical institute

Dr. Kutlikova Gusalhon Andijan state medical institute

DSc, Musashaykhov Khusanboy Tadjibaevich Andijan State Medical Institute

Raimkulova Narina Robertovna Tashkent Pediatric Medical Institute

Nasirova Feruza Jumabaevna Andijan State Medical Institute

Kudratova Dilnoza Sharifovna Tashkent State Dental Institute

Rasulova Khurshidakhon Abduboriyevna Tashkent Pediatric Medical Institute

Tursumetov Abdusattar Abdumalikovich, DSci, professor, Tashkent Pediatric Medical Institute

Omonova Umida Tulkinovna Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology, Children's Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute

To`xtamurod Ziyodulla Zikrilla, Ph.D., Docent, Tashkent Pediatric Medical Institute

Manuscripts typed on our article template can be submitted through our website here. Alternatively, authors can send papers as an email attachment to editor@jehr-online.org

Journal of environmental health research.

ISSN 1477-9315 <http://www.jehr-online.org/>

36 Victoria Road London N59 7LB

Disturbed gut microbiota leads to cognitive impairment

Markhamat Mirakramovna Yakubova

Shakhzoda Ergashevna Rakhimova

Department of Neurology and Medical Psychology, Tashkent Medical Academy,
Tashkent, Uzbekistan

Dildora Saidmuratovna Kushaeva

Department of Histology and Medical Biology,
Tashkent State Dental Institute
Tashkent, Uzbekistan

Abstract: The most common cases of dementia are 60-70% Alzheimer's disease with the hypothesis of beta-amyloid protein deposition in neurons. Vascular dementia accounts for 17-20% of cases with atherosclerosis of the major cerebral vessels. Although both cases often occur together, provoking a powerful aggression of the process. When the gut microbiota of patients with Alzheimer's disease was examined, an increase in pathogenic bacterial species was found compared to the control group of patients.

Keywords: gut microbiota, cognitive impairment, neuroinflammation, short chain fatty acids.

Нарушенная микробиота кишечника приводит к расстройств когнитивной функции

Мархамат Миракрамовна Якубова

Шахзода Эргашевна Рахимова

Кафедра неврологии и медицинской психологии Ташкентской медицинской
академии,

Ташкент, Узбекистан

Дилдора Саидмуратовна Кушаева

кафедра гистологии и медицинской биологии,

Ташкентский государственный стоматологический институт

Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Самыми распространёнными случаями деменции 60-70% составляет БА с гипотезой отложения бета - амилоидных белков в нейронах. Сосудистая деменция 17-20 % случаев с атеросклерозом магистральных сосудов головного мозга. Хотя часто обе случаи встречаются вместе, провоцируя мощную агрессию процесса. Когда проверяли микробиоту кишечника пациентов с БА, было обнаружено рост патогенных видов бактерий по сравнению контрольной группы больных.

Ключевые слова: микробиота кишечника, когнитивные нарушения, нейровоспаление, короткоцепочечные жирные кислоты.

Введение

По наблюдениям и клиническим исследованиям дисбактериоз у стареющих лиц приводит к развитию нейродегенерации. То есть микробный дисбактериоз кишечника приводит к секреции амилоида и липополисахаридов.[1] Этим самым нарушается проницаемость кишечного эпителия. В результате разрушенной барьерной функции кишечника токсины выделенные патогенной микробиотой, попадают в кровеносное русло. Следовательно гематогенным путем проникая через ГЭБ атакуют головной мозг. В результате начинается нейровоспаление, повреждение нейронов с последующим гибелью нейронов. В этой научной работе показывают, как кишечная микробиота влияет и может быть основой для развития БА. Приводятся примеры насколько от зависимости пищи оценивается наше качество здоровья. [2]

Группа польских ученых утверждают, что БА начинается именно с нарушения оси кишечник – мозг, передвигая теорию амилоидного каскада на последний план. В следствии дисбаланса микробов в кишечнике, разрушается эпителиальный барьер. Из-за повышенной проницаемости отмечается инвазия различных бактерий, вирусов и их нейроактивных продуктов поддерживающие

нейровоспалительные реакции в головном мозге. Длительность данного процесса может составить несколько лет, до возникновения БА. [3]

Повышенная проницаемость эпителиальных клеток связано с Toll-подобными рецепторами 4 (TLR4). Результатом дисбиоза является нарушение эпителиального барьера, запускается TNF- α сигнальный путь и активация TLR4. Далее активируется TNF- α (tumor necrosis factor) и провоспалительные цитокины. Таким образом происходит активация воспалительного процесса с вовлечением нервной систему, проникая в ЦНС через ГЭБ. [4]

Так по продолжению данной работы был проведён эксперимент с мышами для указания гипотезу нейровоспаления через путь TLR4/TNF- α . Мышам C57BL/6 были введены фекалии мышей с Болезнью Паркинсона (БП) в результате чего у мышей C57BL/6 появились двигательные нарушения и снижение уровня дофамина со снижением нейротрансмиттеров в полосатом теле. Отмечался дисбактериоз с преобладанием бактерий типов Proteobacteria, Turicibacterales и Enterobacteriales со снижением типов Firmicutes и порядок Clostridiales. Далее этим же мышам было произведено трансплантация фекальной микробиоты что значительно улучшило состояние мышей. Дисбиоз уменьшился, показатели дофамина увеличились, снизилась активация микроглии и астроцитов в чёрной субстанции, снизились компоненты экспрессирующие сигнальной пути TLR4/TNF- α в кишечнике и в головном мозге. [5]

Ещё один аргумент в пользу кишечной микробиоты, при нарушенной проницаемости из углеводов бактерии образуют нейротоксичный D-лактат. Так же из мочевины с помощью бактериальных уреаз вырабатывается аммиак. Аммиак опасен тем, что проникает через ГЭБ и тормозит синтез серотонина и дофамина. [6]

4. Микробиота. Под ред. Никонова Е.Л., Поповой Е.Н. М.: Издательство Медиа Сфера; 2019. Microbiota. Pod red. Nikonova E.L., Popovoy E.N. M.: Izdatel'stvo Media Sfera; 2019. (In Russ.)

КЦЖК вырабатываемый нормальной микробиотой участвует в созревании микроглии. Исследование проведенных на мышах имеющие дефект рецепторов к КЦЖК обнаружила нарушение созревания микроглии в ЦНС. [7]

Так же было выявлено что некоторые бактерии микробиоты вырабатывают нейротрансмиттеры таких как, серотонин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота, норадреналин, мелатонин, глутамин. [8]

Так серотонин продуцируемый микробиотой регулирует перистальтику кишечника, участвует восприятия боли посредством спинальных афферентных нейронов. Влияет на настроение и аппетит человека. Тогда как ГАМК является против стрессовым медиатором. Снижение уровня ГАМК сопровождается с тревожным синдромом и повышенной возбудимостью. [9]

4. Микробиота. Под ред. Никонова Е.Л., Поповой Е.Н. М.: Издательство Медиа Сфера; 2019. Microbiota. Pod red. Nikonova E.L., Popovoy E.N. M.: Izdatel'stvo Media Sfera; 2019. (In Russ.)

Микробиом человека: возрастные изменения и функции Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology 2020, Vol. 9, No. 2, pp. 42-55 <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142>

При болезни ХИМ мы мало обращаем внимание на жалобы больного связанную с состоянием ЖКТ. У многих таких больных имеются проблемы с пищеварением. Бывают случаи, когда больной сам забывает перечислять среди своих жалоб, такие как частые запоры или частый стул. Не регулярное опорожнения кишечника приводят к уменьшению видов полезных микробов в организме. Уменьшение популяции бактерий снижает выработку КЦЖК. На фоне дефицита концентрации КЦЖК меняется рН в кишечнике, что даёт

возможность размножению патогенной микрофлоры. С следствием размножения патогенной микрофлоры. Патогенная микрофлора продуцирует метаболиты нарушающие эпителиальный барьер, который запускает выработку провоспалительных компонентов таких как TNF альфа, IL-1 и IL-6 иммунные реакции. Так как кишечник связан непосредственно с ЦНС через иннервации блуждающего нерва неизбежен процесс нейровоспаление. Таким образом можно представить только один путь, приводящий к нарушению когнитивных функций. [10]

Роль нарушенной микробиоты кишечника в развитии когнитивных нарушений

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта нарушается нормальная микробиота кишечника. Как ранее упомянута микробиота кишечника эта целая экосистема, которая непосредственно участвующая во многих физиологических и патофизиологических процессах. [11] При нехватке для организма полезных микробов нарушается естественный гомеостаз кишечника. Кишечник имеет свою защитную систему благодаря выделениям микроорганизмов. Такие метаболиты как масляная кислота обеспечивает естественный гомеостаз микробиоты. Бутират создает не благоприятную среду для размножения токсических и вредных микроорганизмов. Но при различных причин нехватки семей бактерий продуцируемого данной кислоты, нарушается барьерная функция энтероцита. [12] Что вызывает множество воспалительных процессов цепочечного характера. Одним из важнейших считается нейровоспаление.

При БА патологическим началом является накопление A β в микроглии. Накапливаются эти амилоиды за счет запуска провоспалительного механизма. Микроглия активируется происходит миграция и фагоцитоз A β , затем активируются провоспалительные факторы индуцированный оксид азота

(iNOS), фактор некроза опухоли – α (TNF- α), интерлейкин -1 и интерлейкин -6 [13]

В процесс вовлекаются астроциты. К сведению астроциты имеют в 5 раз больше клеток чем нейроны ЦНС. Их основная функция заключается в контроле перфузии крови в головном мозге, поддержание целостности ГЭБ, трофика нейронов. [14] Морфологически при БА можно увидеть скопление астроцитарных клеток вокруг амилоидных бляшек. Сверхэкспрессия цитокинов таких как IL-1 β и IL-6 вызывают окислительный стресс. [15]

В научных работах, посвященных о причины возникновения БА начали твердить о возможности влияния микробиоты кишечника. В следствии дисбактериоза нарушается проницаемость кишечника, липополисахариды и бактериальные амилоиды, синтезируемые микроорганизмами могут задействовав иммунитет спровоцировать нейровоспаление в головном мозге. [16]

Липополисахариды и бактериальные амилоиды, синтезируемые кишечной микробиотой, могут запускать иммунные клетки, находящиеся в головном мозге, и могут активировать иммунный ответ, приводящий к нейровоспалению. [17] Растущие экспериментальные и клинические данные указывают на заметную роль дисбактериоза кишечника и взаимодействия микробиоты с хозяином при БА. Это в свою очередь осложнение воспалительного процесса на уровне кишечника. Последствие нарушенной проницаемости в кишечнике, нарушение естественного барьера, помогающий организму путём отборки токсических веществ.

В научном исследовании было изучено влияние КЦЖК на БА. Мышам APP/PS1 вводили внутри желудочно уксусную кислоту в течении 4 х недель. [18] Оценка воспроизводилась по параметрам когнитивной функции и активации микроглии. По результатам исследования уксусная кислота

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание с высокой частотой встречаемости у пожилых людей. Ацетат (Асе) представляет собой короткоцепочечную жирную кислоту (SCFA) с нейропротекторной активностью. Цель этого исследования заключалась в изучении эффектов и возможных механизмов действия SCFA Асе на БА. Самцам трансгенных мышей APP/PS1 вводили внутривентрикулярно Асе в течение 4 недель. Оценивали когнитивную функцию и активацию микроглии у мышей. [18] Кроме того, определяли предварительно обработанную Асе амилоид- β ($A\beta$) индуцированную микроглию BV2, а также уровни CD11b, COX-2 и рецептора 41, связанного с G-белком (GPR41), и фосфорилирование ERK, JNK и NF- κ B p65. Наши результаты показали, что уксусная кислота значительно ослабляла когнитивные нарушения и снижала уровень CD11b у мышей APP/PS1. Более того, уксусная кислота ингибировала фосфорилирование NF- κ B p65, ERK, и JNK, а также снижала уровни ЦОГ-2 и интерлейкина 1 β в $A\beta$ -стимулированной микроглии BV2. Наконец, уксусная кислота увеличила уровень GPR41 в $A\beta$ -стимулированных клетках BV2. [19] Это открытие показало, что уксусная кислота оказывает антинейровоспалительное действие за счет усиления GPR41 и подавления пути ERK/JNK/NF- κ B, что может обеспечить альтернативную стратегию терапии БА.

Сильная связь между риском развития болезни Альцгеймера и генами, участвующими в процессинге липидов, такими как аполипопротеин E4 (APO ϵ 4) предполагает, что измененный метаболизм липидов может быть критическим фактором, ведущим к возникновению и прогрессированию заболевания. Анализы липидного состава мозга и крови выявили изменения определенных типов липидов при БА. Эти результаты в сочетании с нарушением поглощения и использования мозгом глюкозы, необходимого энергетического субстрата в мозге, послужили основанием для исследования терапевтического потенциала метаболических вмешательств на основе жирных кислот для восстановления функции мозга. [20] Липидный профиль мозга может напрямую зависеть от

приема жирных кислот с пищей, а микробиота кишечника может также служить источником полезных липидов, особенно короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые могут играть роль в улучшении когнитивных функций [21]

Выводы

Неоспоримым влиянием на организм обладают метаболиты кишечной микробиоты. Изучение состава и особенности кишечной микробиоты могут открыть новые возможности в терапии различных хронических заболеваний, чем улучшают качество жизни больных. При хронической ишемии мозга коррекция кишечной микробиоты является необходимой частью терапии, которая замедляет процесс развития когнитивных дисфункций.

Список литературы

1. Jinhua Jin, Zhi Xu et al./ Gut derived β -amiloid:Likely a centerpiece of the gut-brain axis contributing to Althamer's pathogenesis // Gut Microbes 2023; 15(1): 2167172.
2. Periyaniara Kesika, Natarjan Suganthi et al. / Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease // Life science 2021 Jan 1;264:118627
3. Marta Sochocka, Katarzyna Donskow-Lysoniewska et al./ The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review // Molecular neurobiology 2019; 56(3): 1841–1851
4. Isabel Moreno-Indias, Frnando Cardona et al./ Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus // Frontiers Microbiology 2014; 5: 190.
5. Meng-FeiSun, Ying-LiZhu et al. / Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut

microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway // Brain, behavior and immunity - 2018 May;70:48-60

6. Saman Abeyssekara, Jonathan M Naylor et al. / D- Lactic acid-induced neurotoxicity in a calf model // American journal of physiology. Endocrinology metabolism 2007 Aug;293(2):E558-65

7. Alessio Vittorio Colombo, Rebecca Katie Sadler et al./ Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote A β plaque deposition // eLife - 2021 04.13;10:e59826

8. Издательство Медиа Сфера; 2019. Microbiota. Pod red. Nikonova E.L., Popovoy E.N. M.: Izdatel'stvo Media Sfera; 2019. (In Russ.)

9. Микробиота: под редакцией Е. Л. Никонова, Е. Н. Поповой. Микробиом человека: возрастные изменения и функции Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology 2020, Vol. 9, No. 2, pp. 42-55

10. Иван Николаевич Тюренков, Дмитрий Александрович и др./ Нейропротективные свойства инкретиномиметиков при ишемии головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях // Проблемы эндокринологии - 2017 Том 63, № 1 стр.58-67

11. Карпеева Ю. С., Новиков П. В. / Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2020 Том 65(5) стр 116-125

12. Mathias W. Tabat, Tatiana M. Marques et al. /Acute Effects of Butirate on induced hypermeability and tight junction protein expression in human colonic tissues // biomolecules 2020 Vol 10 issue 5 10.3390/biom10050766

13. Boris Decourt, Debomoy K Lahiri et al / Targeting tumor necrosis factor alpha for Alzheimer's Disease // Current Alzheimer research-2017 14(4):412-42

14. Dereck C Wel, Elizabeth Morrison / Histology astrocytes // National library of medicine

15. Ал-Акрас Рашад Кадим Махмуд /Влияние оксидативного стресса на уровень цитокинов в культуре клеток // стр.78-80

16. Бикбавова Г. Р., Лопата С. И. и др./ Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера // Русский медицинский журнал - 2021;6:93-95
17. Шалагинова И. Г., Мацкова Л. В и др./ Эпигенетический механизм влияния микробиоты кишечника на развития постстрессорного нейровоспаления //Экологическая генетика человека -2019 №4 том 17 стр. 91-102.
18. Sala-Vila A., Satizabal C. et al./ Red blood cell DHA is inversely associated with risk of incident Alzheimer's disease and all-cause dementia: Framingham offspring study// Nutrients Vol 14 Issue 12 2408
19. Liu J., Li H. et al / Anti - neuroinflammatory effect of short-chain fatty acid acetate against Alzheimer's disease via upregulating GPR41 and inhibiting ERK/JNK/NF-κB // Journal agriculture food chemistry - 2020 68(27):7152-7161
20. Lui C., Kanekiyo T. / Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy // Nature reviews neurology – 2013 p. 106-118
21. Guo G. Huo Y. et al. / Gut - brain axis Focus on gut metabolites short chain fatty acids // World Journal Clinical cases10(6): 1754–1763.