

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.

2023-2024

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

Adilova Durdona Tashkent Pediatric Medical Institute

Dr Pablo Orellano - National Scientific and Technical Research Council (CONICET) and National Technological University, Argentina

Dr. Sodikova Dilrabo Tojidinovna. Andijan state medical institute

Dr. Asranqulova Diloram Bakhtiyarovna Andijan state medical institute

Dr. Berdieva Dilfuza Umurzakovna Tashkent Medical Academy

2022-2023

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

Adilova Durdona Tashkent Pediatric Medical Institute

Abdumalik Djalilov 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 Abdublikovich 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

Dr. Nosirova Feruza Dzhumabaevna Andijan state 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

Brain-derived neurotrophic factor BDNF and intestinal metabolites of SCFAs

Markhamat Mirakramovna Yakubova

Shakhzoda Ergashevna Rakhimova

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

Abstract: The neurotrophic factor BDNF is considered an important protein that stimulates neuron growth. It also supports cell regeneration and neuroplasticity when nerve cells are damaged. It participates in learning and memory processes. It is mostly produced in the endoplasmic reticulum. A lack of this factor is accompanied by a decrease in long-term memory.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor BDNF, histone deacetylase, cognitive impairment, neuroinflammation, short-chain fatty acids.

Мозговой нейротрофический фактор BDNF и кишечные метаболиты КЦЖК

Мархамат Миракрамовна Якубова

Шахзода Эргашевна Рахимова

Кафедра неврологии и медицинской психологии Ташкентской
медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

Аннотация: Нейротрофический фактор BDNF считается важным белком, который стимулирует рост нейронов. Также при повреждении нервных клеток поддерживает регенерацию клеток и нейропластичность. Участвует в процессах обучения и запоминания. В основном вырабатывается в эндоплазмическом ретикулуме. Нехватка этого фактора сопровождается снижением долгосрочной памяти.

Ключевые слова: нейротрофический фактор мозга BDNF, гистондеацетилаза, когнитивные нарушения, нейровоспаление, короткоцепочечные жирные кислоты.

В основе патогенеза ишемии головного мозга лежит нарушение мозгового кровообращения. Снижение перфузии в нервных клетках сопровождается разрушением клетки, вследствие чего запускается каскадная система: сначала гипоксия клетки, снижение нейропластичности с последующим апоптозом. В клинике главным симптомом считаются когнитивные нарушения. Развитие когнитивных расстройств напрямую связано с такими нейротрофическими факторами, как BDNF-фактор [1; P. 30-35].

В патогенезе ХИМ также важную роль играют артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов, которые вызывают нарушения кровотока в головном мозге. Артериальная гипертензия вызывает наиболее выраженное снижение выработки нейротрофических факторов, чем атеросклероз сосудов головного мозга [2; P. 1517-1527].

При ишемии головного мозга BDNF-фактор модулирует нейрозащиту, выступает против апоптоза нервных клеток, ускоряет регенерацию поврежденной клетки, участвует в ангиогенезе [3; a. n. 313].

BDNF - нейротрофический фактор, отвечающий за выживание новых нейронов, способствует нейропластичности и, как ранее упомянуто, обеспечивает долгосрочную память. На это указывает наличие BDNF в высоких концентрациях в коре, гиппокампе, переднем мозге, в центрах, где расположена долговременная память.

Есть данные, показывающие связь КЦЖК и BDNF. В норме КЦЖК, а именно масляная кислота, усиливает выработку BDNF. В этом процессе важную роль играет экспрессия генов BDNF. Работа механизма заключается в экспрессии ДНК, которая зависит от ацетилирования или деацетилирования гистонов. Гистондеацетилаза (HDAC) - фермент, который удаляет ацетиловые группы, т.е. он становится ингибитором экспрессии ДНК [4; P. 2485-2493].

HDAC является главным противовоспалительным ферментом, удаляет ацетильные (O=C-CH) группы из аминокислот на гистоне. Тем самым гистоны оборачиваются вокруг ДНК, создавая более плотную связь, которая тормозит экспрессию гена и останавливает процесс выработки всех соединений [5; а.п. 1123-34].

Одним из важнейших процессов выработки таких соединений, который тормозит HDAC, является экспрессия гена BDNF. Так повышенная концентрация HDAC противоположно действует на концентрацию BDNF [6; P. 8422-8428].

Гистондеацетилаза (HDAC) в основном находится в ядре или в цитоплазме, имеет множество классов. Масляная кислота в нормальных концентрациях снижает выработку HDAC, в частности, HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC8 [7; P. 192-198].

HDAC2 ингибирует экспрессию ДНК гена BDNF. В результате снижается выработка BDNF.

При изучении отрицательно действующих факторов черепно-мозговой травмы была определена в спинномозговой жидкости повышенная концентрация HDAC2, тогда как через неделю уровень BDNF резко упал. Результаты привели к выводу, что ингибирование HDAC увеличивает экспрессию нейротрофических факторов и способствует восстановлению после ЧМТ [8; P. 167-176].

КЖЦК принадлежат к классу алифатических кислот, кроме масляной кислоты, пропионовая и валериановая кислота могут ингибировать выработку HDAC. Но масляная кислота имеет ингибирующий эффект до 80%, самый высокий показатель среди всех метаболитов микробиоты [9; P. 192-198].

Представители КЖЦК метилуксусная кислота, вальпроевая кислота улучшают транскрипцию ядерных рецепторов гормонов, таких как эстроген, прогестин. Пропионат и бутират способствуют апоптозу нейтрофилов,

ингибируя HDAC и путем остановки передачи сигналов Toll подобным рецепторам [10; P. 203].

Ученые пришли к выводу, что КЦЖК оказывает регулирующее действие на $A\beta$ и белок τ . Ацетат и бутират оказывают положительное влияние на БА [11; P. 1252-1266].

Назначение пероральным путем бутирата натрия снижало уровень $A\beta$ у мышей 5xFAD в ранней прогрессии заболевания [12; P. 1-10].

Но на поздних стадиях заболевания введение пропионовой кислоты и бутирата натрия в боковые желудочки мышей APP/PS1-21 не снижало $A\beta$ и агрессию заболевания. На основе этих данных можно предположить, что они предотвращают агрегацию мономерного $A\beta$, который является более нейротоксичным олигомером $A\beta$. Так, пропионовая, масляная и валериановая кислоты ингибируют агрегацию как мономера $A\beta_{1-40}$, так и $A\beta_{1-42}$ в олигомеры $A\beta$ и фибриллы $A\beta$ [13; P. 91-99].

Также бутират натрия модулирует уровни активных форм кислорода, которые вызывают оксидативный стресс, в последующем накапливающий $A\beta$.

В последние годы на основе научных работ, посвященных нарушению кишечной микробиоты, разработаны диагностические алгоритмы, персонально изучающие состав микрофлоры кишечника. С помощью посева кала бактериологическими методами, ПЦР диагностики и др. изучают микрофлору для составления плана лечения основного заболевания пациентов, таких как БА, болезнь Паркинсона, нейродегенеративных заболеваний. Течение и тяжесть данных заболеваний зависит от состава кишечной микробиоты.

Таким образом, в практике лечения больных с неврологическими заболеваниями начали ставить цель - изучение состава микрофлоры кишечника и их метаболитов. Начали широко распространяться методы, направленные на улучшение микробиоты кишечника. Чаще назначают пробиотики, пребиотики и метаболиты кишечной микробиоты [14; P. 2027-2034].

Выводы: Резюмируя общую информацию, можно предположить о значительной влиянии кишечной микробиоты на когнитивную сферу, как и какими путями микробиота кишечника действует на память, оценка необходимости учитывать нормальную микробиоту при лечении ХИМ и когнитивных расстройств.

Список литературы

1. Jing Sun Clostridium butyricum pretreatment attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via anti-oxidation and anti-apoptosis / Z. Ling, F. Wang, W. Chen, H. Li [et al.] // Neuroscience Letters - 2016 Vol. 613 P. 30-35
2. Mashaqi S. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension: Gut Dysbiosis as the Mediator? / David Gozal // Journal Clinic Sleep Medicine – 2019 – Vol. 15 (10) P. 1517-1527
3. Su Sh Fecal microbiota transplantation and replenishment of short-chain fatty acids protect against chronic cerebral hypoperfusion-induced colonic dysfunction by regulating gut microbiota, differentiation of Th17 cells, and mitochondrial energy metabolism / Y. Wu, Q. Lin [et al.] // Journal neuroinflammation -2020 Vol. 19(1):313
4. Davie James R. Inhibition of Histone Deacetylase Activity by Butyrate / The Journal of Nutrition - 2003 Vol. 133 (7) P. 2485-2493
5. Wu X Histone deacetylase inhibitors up-regulate astrocyte GDNF and BDNF gene transcription and protect dopaminergic neurons / Sh. Dallas, B. Wilson [et al.] // International Journal Neuropsychopharmacology – 2008 – Vol. 11 (8) 1123-34
6. Huang Yunfei Altered Histone Acetylation at *Glutamate Receptor 2* and *Brain-Derived Neurotrophic Factor* Genes Is an Early Event Triggered by Status Epilepticus / James J. Doherty, Ray Dingledine // The Journal of Neuroscience 2002 Vol. 22 P. 8422-8428

7. Stelou K. Butyrate histone deacetylase inhibitors / M. S. Boosalis, S. P. Perrine // BioResearch Open Access - 2012 – Vol. 1(4) P. 192-198
8. Chen A. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury / Jing Xiong, Y. Tong [et al.] // Biomedical reports -2013 Vol. 1(2) P. 167-176
9. Strzępa Anna Influence of natural gut flora on immune response/ Marian Szczepanik // Advances in Hygiene and Experimental Medicine – 2013. – Vol. 67 P. 908-920
10. Hug H. Toll-like receptors: Regulator of the Immune Response in the Human Gut / H. Mohajeri, G. La Fata // Nutrients 2018 Vol. 10 (2) P. 203
11. Qian Xiao-hang Mechanisms of Short-Chain Fatty Acids Derived from Gut Microbiota in Alzheimer's Disease / Ru-yan Xie, Xiao-li Liu // Aging and Disease 2022 Vol. 13 P. 1252-1266
12. Wei Y Bin Antidepressant-like effect of sodium butyrate is associated with an increase in tet1 and in 5-hydroxymethylation levels in the BDNF gene / G. Wegener, A. Mathe // International journal neuropsychopharmacology – 2015 – Vol. 18 P. 1-10
13. W M A D Binosh Fernando Sodium Butyrate Reduces Brain Amyloid- β Levels and Improves Cognitive Memory Performance in an Alzheimer's Disease Transgenic Mouse Model at an Early Disease Stage / Ian J Martins, Michael Morici [et al.] // Journal Altheimers disease 2020 Vol. 74 P. 91-99
14. Intlekofer Karlie A Exercise and sodium butyrate transform a subthreshold learning event into long-term memory via a brain-derived neurotrophic factor-dependent mechanism / Nicole C Berchtold, Melissa Malvaez [et al.] // Neuropsychopharmacology – 2013 – Vol. 38 P. 2027-2034