

Влияние бактериофагального инфицирования микробиоты на экспрессию альфа-синуклеина в стенке кишечника крыс

В. Г. Сергеев^{1, 2}, М. С. Танаева¹, Т. Н. Сергеева¹, В. М. Чучков¹

¹ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск, Россия

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск, Россия

Цель работы – изучить влияние бактериофагального инфицирования микробиоты на экспрессию альфа-синуклеина (А-син) в клетках стенки различных отделов тонкой кишки крыс.

Материал и методы. Работа выполнена на крысах линии Вистар, которым один раз в сутки ректально вводили коктейль бактериофагов против патогенных бактерий (основная группа, n=6) или стерильный физиологический раствор (контрольная группа, n=6). Через 10 сут животных выводили из эксперимента, различные участки тонкой кишки замораживали на сухом льду и готовили криостатные срезы для иммуногистохимического выявления локализации А-син в клетках стенки кишечника. В предварительно отобранных пробах крови животных определяли концентрацию А-син в плазме при помощи иммуноферментного метода.

Результаты. Иммунопозитивные к А-син лимфоциты локализовались в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе. Их общая численная плотность на стандартной площадке в подвздошной кишке достоверно превышала таковую в дистальном отделе тощей кишки. Через 10 сут ректального введения бактериофагов во всех изученных отделах тонкой кишки обнаруживалось достоверное количественное увеличение лимфоцитов, иммунопозитивных к А-син, и усиление экспрессии этого белка в нейронах межмышечных и подслизистых нервных сплетений. Измерение уровня А-син в плазме крови крыс экспериментальной группы показало достоверное увеличение концентрации этого белка относительно контроля.

Выводы. Бактериофагальное инфицирование микробиоты оказывает выраженное стимулирующее влияние на содержание А-син в нейронах, локализованных в нервных сплетениях стенки тонкой кишки и увеличивает количество инфильтрирующих слизистую оболочку лимфоцитов экспрессирующих А-син. Более высокие уровни А-син в плазме крови животных экспериментальной группы могут быть следствием его повышенной продукции в стенке кишечника как лимфоцитами, так и нейронами ЭНС в условиях повышения кишечной проницаемости, вызванной дисбалансом микробиоты.

Ключевые слова: альфа-синуклеин, синуклеопатии, энтеральная нервная система, лимфоциты, бактериофаги.

© V. G. Sergeev^{1, 2}, M. S. Tanaeva¹, T. N. Sergeeva¹, V. M. Chuchkov¹, 2018

¹Udmurt State University, Izhevsk, Russia

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Influence of Bacteriophage Infections of Microbiota on the Expression of alpha-synuclein in the Rat Intestinal Wall

The aim of the study was to identify the effect of bacteriophage microbiota infection on the expression of alpha-synuclein (A-syn) in rat small intestinal wall cells.

Material and methods. The work was performed on Wistar rats, which once a day rectally injected a cocktail of bacteriophages against pathogenic bacteria or sterile saline (control). Various parts of the small intestine were frozen on dry ice, and cryostat sections were prepared to immunohistochemically investigation the localization of A-syn in the cells of the intestinal wall after 10 days of experiment.

Results. A significant quantitative increase of immunopositive to A-syn lymphocytes and an increase in the expression of this protein in the neurons of the intermuscular and submucous nerve plexuses were detected.

Conclusion. Bacteriophage infection of the microbiota has a pronounced effect on the expression of alpha synuclein in lymphocytes and neurons localized in the wall of the small intestine.

Keywords: alpha-synuclein, synucleopathies, enteral nervous system, lymphocytes, bacteriophages

Введение

Синуклеопатии – группа нейродегенеративных заболеваний (таких как болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия) в основе патогенеза которых лежит повышение производства, мисфолдинг и агрегация белка альфа-синуклеина (А-син) [5, 8, 11, 15]. Образование нерастворимых агрегатов полимеризованного А-син в цитоплазме переживающих нейронов в виде телец Леви, видимых в световой мик-

роскоп, служит основным патоморфологическим признаком таких заболеваний [4]. Причины нарушений метаболизма А-син в нейронах центральной нервной системы (ЦНС), инициирующие развитие болезни Паркинсона (БП) и других синуклеопатий остаются предметом дискуссий.

Высказано предположение о том, что накопление и агрегация А-син начинается в нейронах энтеральной нервной системы (ЭНС) и лишь затем патологические формы белка могут транспортироваться в головной

мозг через аксоны иннервирующих их нейронов ЦНС, распространяясь далее по нервной сети [21]. Действительно, получены доказательства того, что секретированный А-син нейронами ЭНС может захватываться нервными окончаниями блуждающего нерва и мигрировать в головной мозг [10]. Однако гипотеза о ключевой роли событий в ЭНС как факторе риска развития синуклеопатий нуждается в поиске ответа на вопрос о причинах повышенной продукции и мисфолдинга А-син в нейронах стенки желудочно-кишечного тракта.

В работах, опубликованных в последнее время, показано, что существенное влияние на проницаемость кишечного барьера и изменение активности нейронов ЭНС может оказывать состояние кишечной микробиоты. В частности, установлено, что изменение ее состава вызывает дисфункцию кишечного барьера и хроническое воспаление [6, 16, 19]. Эти факты в сопоставлении с данными о том, что люди с БП и животные в модели паркинсон-подобной нейродегенерации отличаются повышенной проницаемостью кишечника, воспалением стенки кишечника и повышением экспрессии А-син в нейронах ЭНС [13, 18] позволяют сделать предположение о том, что факторы, влияющие на состав микробиоты могут служить факторами риска развития синуклеопатий. В этой связи обращает на себя внимание экспериментальная работа о влиянии бактериофагов на изменение состава микробиоты у крыс и, как следствие, повышение проницаемости кишечного эпителия [9], однако в этой работе не исследовались возможные реактивные изменения метаболизма А-син в клетках стенки кишечника.

Целью представленной работы является экспериментальная проверка гипотезы о том, что бактериофагальное инфицирование микробиоты способно не только вызывать повышение кишечной проницаемости и последующее воспаление, но и индуцировать повышенную экспрессию А-син в нейронах ЭНС тонкого кишечника.

Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования проведены на 12 половозрелых крысах-самцах с весом 280–320 г, содержащихся в стандартных условиях (12-часовой световой день, свободный доступ к пище и воде) с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г., Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. В соответствии с поставленной задачей животные были разделены на две группы. Крысы основной группы (n=6) получали в течение 10 сут инъекцию per rectum 0.5 мл раствора, содержащего

смесь бактериофагов (Microgen, Россия) против *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, семи серотипов *Salmonella* и энтеропатогенной *Escherichia coli* различных серогрупп. Ежедневная доза вводимого коктейля содержала 1×10^6 ед/мл каждого фага. Животные контрольной группы получали по аналогичной схеме 0.5 мл стерильного солевого фосфатного буфера (СФБ).

Через 10 сут эксперимента под эфирным наркозом отбирали кровь из сердца крыс контрольной и основной групп для биохимического анализа крови, и проводили транскардиальную перфузию 10% раствором формалина на СФБ (рН 7.4) для последующего иммуногистохимического анализа фрагмента тонкой кишки на криостатных срезах. Для исследования отбирали фрагменты каудального отдела тощей и подвздошной кишок на репрезентативных уровнях, располагающихся, соответственно на 8 и 3 см выше илеоцекального соединения. При помощи коммерческого иммуноферментного набора (Invitrogen, США) определяли уровень А-син в плазме крови. Для выявления иммунопозитивного А-син в стенке кишки использовали моноклональные мышинные антитела к А-син (1:100, Sigma-Aldrich, США), биотилированные антимышинные антитела (1:200, Abcam, США) и стрептавидин, конъюгированный с флуороизотиоцианатом (1: 200, Sigma-Aldrich, США).

Криостатные срезы после иммуногистохимического мечения исследовали в люминесцентный микроскоп Nikon Eclipse E200; общая численная плотность иммунопозитивных структур, измеренная на 20 стандартных площадках со сторонами 800х800 мкм на срезах кишечника, полученных от животных каждой из изученных групп, анализировали при помощи морфометрической программы «ImagePro Insight 6.0». Результаты измерений представляли в процентном выражении относительно контроля, количество в котором принимали за 100%. Достоверность различий между средними значениями оценивали при помощи критерия Манна–Уитни в программе «Statistica 10.0».

Результаты и их обсуждение

Через 10 сут эксперимента с ректальным введением крысам смеси бактериофагов не наблюдалось видимых изменений в состоянии стула животных по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем отмечалось снижение подвижности и пилорэрекция в экспериментальной группе животных, начиная с 4-х сут эксперимента, что принято рассматривать как признаки развивающейся воспалительной реакции организма вследствие нарушения кишечной проницаемости [17].

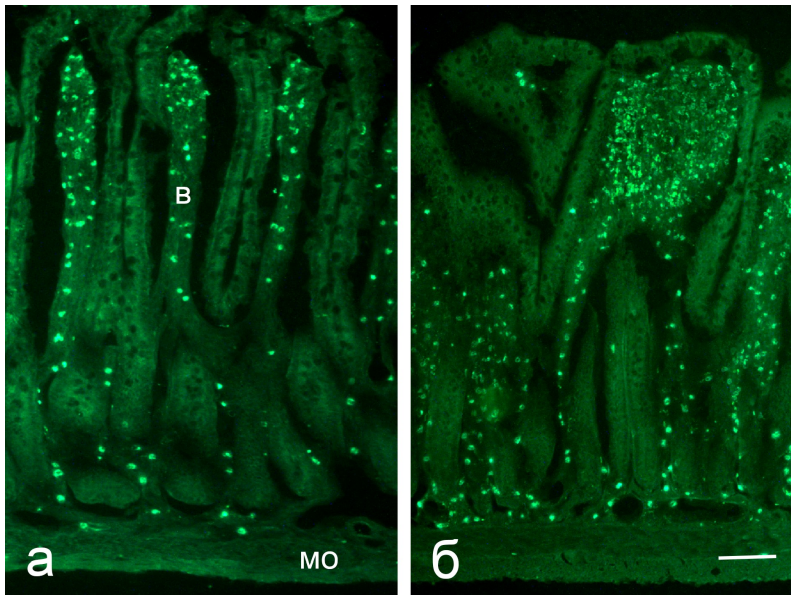


Рис. 1. Экспрессия иммунореактивного альфа-синуклеина в клетках стенки тощей кишки крыс контрольной группы (а) и крыс после 10-дневного введения смеси бактериофагов (б). Обозначения: в – ворсина; мо – мышечная оболочка. Об.×40, масштабный отрезок – 120 мкм.

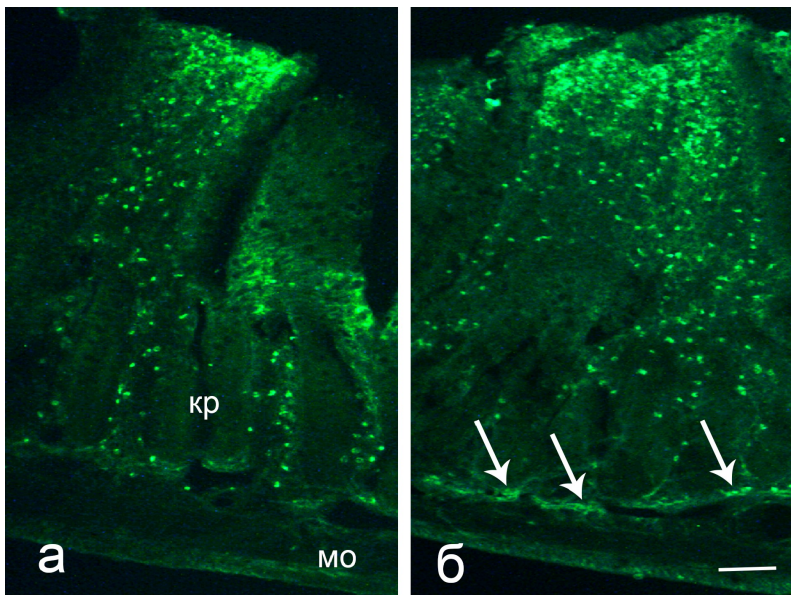


Рис. 2. Экспрессия иммунореактивного альфа-синуклеина в клетках стенки подвздошной кишки крыс контрольной группы (а) и крыс после 10-дневного введения смеси бактериофагов (б). Обозначения: в – ворсина; кр – крипта; мо – мышечная оболочка. Стрелкой обозначены иммунореактивные структуры в подслизистой основе. Об.×40, масштабный отрезок – 120 мкм.

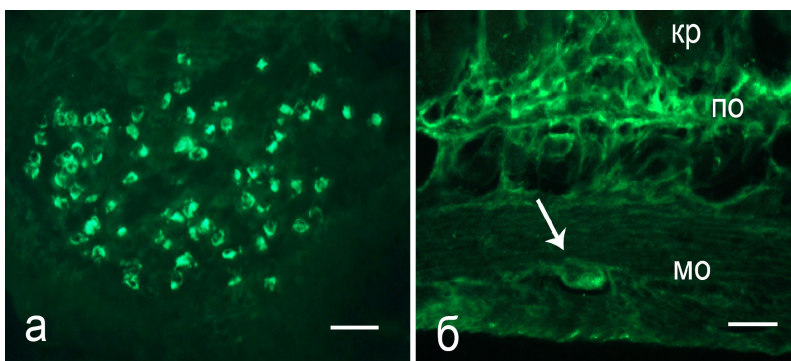


Рис. 3. Экспрессия иммунореактивного альфа-синуклеина в лимфоцитоподобных клетках собственной пластинки слизистой (а), сети отростчатых клеток подслизистой основы и ганглионарной клетке мышечной оболочки (выделена стрелкой) (б) крыс. Обозначения: кр – крипта; по – подслизистая основа; мо – мышечная оболочка. Об.×40, масштабный отрезок – 40 мкм.

На криостатных срезах тонкой кишки крыс как контрольной, так и опытной групп иммунопозитивные к А-син клетки, размеры и морфология которых соответствовали лимфоцитам (рис. 3а), обнаруживались в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе (рис. 1а). Мы выявили статистически значимое различие концентрации иммунопозитивных клеток в различных участках тонкой кишки контрольных животных – их общая численная плотность на стандарт-

ной площадке в подвздошной кишке (рис. 2а) превышала таковую в дистальном отделе тощей кишки на $246.5 \pm 24.0\%$ ($p < 0.01$).

Бактериофагальное инфицирование микробиоты вызвало значительные изменения в экспрессии А-син в стенках изученных отделов тонкой кишки. Количество А-син-позитивных лимфоцитов на десятый день эксперимента возросло в тощей кишке на $270.9 \pm 34.3\%$ ($p < 0.01$) и на $324.8 \pm 28.1\%$ ($p < 0.01$) в подвздошной кишке относительно

контроля в соответствующих отделах кишечника. Наиболее выраженное увеличение наблюдалось в собственной пластинке слизистой верхних отделов ворсин, которые приобретали характерные расширения (рис. 16, 26). Помимо лимфоцитов в подслизистой основе дистальных отделов обнаруживалось свечение сети из отростчатых клеток, гистотопография которой соответствовала локализации подслизистых нервных сплетений (рис. 26, выделены стрелками; рис. 3). Умеренная по интенсивности метка наблюдалась также в цитоплазме крупных ганглионарных клеток мышечной оболочки (рис. 3).

Проведенное исследование свидетельствует о том, что в ответ на бактериофагальное инфицирование микробиоты в организме крысы обнаруживаются признаки воспалительной реакции, одним из элементов которой является увеличение лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки и подслизистой основы. Вероятно, наличие подобного воспаления может быть следствием повышения проницаемости кишечного эпителия.

Ранее было установлено, что в условиях воспаления лимфоциты интенсивно синтезируют А-син [2]. С учетом данных о способности различных популяций лимфоцитов секретировать экзосомы [20, 12, 7, 14], в мембрану которых может инкорпорироваться А-син, и свидетельств о том, что вне клетки этот белок служит мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов и моноцитов [3], логично полагать, что А-син является одним из медиаторов межклеточных взаимодействий, лежащих в основе врожденных иммунных механизмов ЖКТ.

Обращает на себя внимание обнаруженный нами феномен индуцирования экспрессии повышенных уровней А-син в нервных клетках подслизистого и межмышечного сплетения в условиях бактериофагального инфицирования. Оно может быть опосредовано как прямым действием бактериальных продуктов (проникающих в подслизистую вследствие увеличения эпителиальной проницаемости), так и секрецией лейкоцитами провоспалительных медиаторов и/или А-син. О такой возможности свидетельствуют, в частности, результаты экспериментов, в которых стереотаксически вводимые в средний мозг бактериальный эндотоксин и А-син, в обоих случаях индуцировали в области введения нейровоспаление и усиление экспрессии в нейронах А-син [1].

Измерение уровня А-син в плазме крови крыс экспериментальной группы показало достоверное увеличение концентрации этого белка относительно контроля на $38.6 \pm 8.3\%$ ($p < 0.05$). Среднее значение этого показателя в плазме крови животных, получавших бактериофаги, составило 11.4 ± 3.3 нг/мл, а в контроле 15.8 ± 4.1 нг/мл. Логично полагать, что

высокие уровни А-син в плазме крови животных экспериментальной группы являются следствием его повышенной продукции в стенке кишечника как лимфоцитами, так и нейронами ЭНС в условиях повышения кишечной проницаемости, вызванной дисбалансом микробиоты.

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что бактериофагальное инфицирование микробиоты кишечника крыс в течение 10 сут вызывает достоверное увеличение в слизистой оболочке и подслизистой основе количества лимфоцитов, иммунопозитивных к А-син, а также индуцирует экспрессию этого белка в нейронах межмышечных и подслизистых нервных сплетений. Полученные данные экспериментально аргументируют гипотезу о том, что бактериофагальное инфицирование кишечной микробиоты может вести к повышенной экспрессии в нейронах энтеральной системы А-син, что усиливает риск возможных последующих нарушений в экспрессии и фолдинге этого белка в нейронах ЦНС. Увеличение количества клеток в стенке кишечника, экспрессирующих А-син, коррелирует с повышением его уровня в циркулирующей крови, что позволяет рассматривать концентрацию этого белка в качестве потенциального маркера воспаления стенки кишечника, вызываемого нарушением его проницаемости.

*Работа поддержана грантом РФФИ
№ 18-015-00177а*

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. *Сергеева Т. Н., Белослудцева Н. С., Швецова М. А., Вежеева О. А., Сергеев В. Г.* Отсроченные нейровоспалительные и поведенческие эффекты введения альфа-синуклеина в черную субстанцию мозга крыс. Вестник Удмуртского университета. Серия биология. Науки о земле. 2014; 2: 83–88.
2. *Сергеева Т. Н., Сергеев В. Г., Толстолюцкая Т. О.* Влияние бактериального эндотоксина на экспрессию а-синуклеина в лейкоцитах лимфатических узлов крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010; 150(9): 317–320.
3. *Ashida H., Ogawa M., Kim M. et al.* Bacteria and host interactions in the gut epithelial barrier. Nature Chemical Biology. 2011; 8: 36–45.
4. *Conway K. A., Lee S. J., Rochet J. C. et al.* Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both alpha-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: implications for pathogenesis and therapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97(2): 571–576.

5. Dalmasso M., Hill C., Ross R. Exploiting gut bacteriophages for human health. *Trends Microbiol.* 2014; 22: 399–405.
6. Farrer M.J. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet.* 2006; 7(4): 306–318.
7. Forsyth C.B., Shannon K.M., Kordower J.H. et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One.* 2011; 6(12):e28032.
8. Holmqvist S., Chutna O., Bousset L. et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol.* 2014; 128(6): 805–820.
9. Ibáñez P., Bonnet A. M., Débarges B., et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet.* 2004; 364: 1169–1171.
10. Kelly L. P., Carvey P. M., Keshavarzian A. et al. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2014; 29(8): 999–1009.
11. Krüger R., Kuhn W., Müller T., et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet.* 1998. 18 (2): 106–108.
12. Natividad J., Verdu E. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacol. Res.* 2013; 69: 42–51.
13. Nemzek J. A., Hugunin K., Opp M. R. Modeling sepsis in the laboratory: merging sound science with animal well-being. *Comp. med.* 2008; 58: 120–128.
14. Paillusson S., Clairembault T., Biraud M., Neunlist M., Derkinderen P. Activity-dependent secretion of alpha-synuclein by enteric neurons. *J Neurochem.* 2013; 125(4): 512–517.
15. Polymeropoulos M. H., Lavedan C., Leroy E. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997; 276:2045– 2047.
16. Sommer F., Bäckhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11: 227–238.
17. Stolzenberg E., Berry D., Yang D. et al. A role for neuronal alpha synuclein in gastrointestinal immunity. *J Innate Immun.* 2017; 9(5): 456–463.
18. del Tredici K., Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of alpha-synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016; 42(1): 33–50.
3. Ashida H., Ogawa M., Kim M. et al. Bacteria and host interactions in the gut epithelial barrier. *Nature Chemical Biology.* 2011; 8: 36–45.
4. Conway K.A., Lee S.J., Rochet J.C. et al. Acceleration of oligomerization, not fibrillization, is a shared property of both alpha-synuclein mutations linked to early-onset Parkinson's disease: implications for pathogenesis and therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97(2): 571–576.
5. Dalmasso M., Hill C., Ross R. Exploiting gut bacteriophages for human health. *Trends Microbiol.* 2014; 22: 399–405.
6. Farrer M.J. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet.* 2006; 7(4): 306–318.
7. Forsyth C.B., Shannon K.M., Kordower J.H. et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One.* 2011; 6(12):e28032.
8. Holmqvist S., Chutna O., Bousset L. et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol.* 2014; 128(6): 805–820.
9. Ibáñez P., Bonnet A. M., Débarges B., et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet.* 2004; 364: 1169–1171.
10. Kelly L. P., Carvey P. M., Keshavarzian A. et al. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2014; 29(8): 999–1009.
11. Krüger R., Kuhn W., Müller T., et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet.* 1998. 18 (2): 106–108.
12. Natividad J., Verdu E. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacol. Res.* 2013; 69: 42–51.
13. Nemzek J. A., Hugunin K., Opp M. R. Modeling sepsis in the laboratory: merging sound science with animal well-being. *Comp. med.* 2008; 58: 120–128.
14. Paillusson S., Clairembault T., Biraud M., Neunlist M., Derkinderen P. Activity-dependent secretion of alpha-synuclein by enteric neurons. *J Neurochem.* 2013; 125(4): 512–517.
15. Polymeropoulos M. H., Lavedan C., Leroy E. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997; 276:2045– 2047.
16. Sommer F., Bäckhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11: 227–238.
17. Stolzenberg E., Berry D., Yang D. et al. A role for neuronal alpha synuclein in gastrointestinal immunity. *J Innate Immun.* 2017; 9(5): 456–463.
18. del Tredici K., Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of alpha-synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016; 42(1): 33–50.

References

1. Sergeeva T.N., Belosludtseva N.S., Shvetsova M.A., Vezheeva O.A., Sergeev V.G. Otsrochennyye nejrovospalitel'nye i povedencheskie ehffekty vvedeniya al'fa-sinukleina v chernuyu substanciyu mozga krysa [Delayed neuroinflammatory and behavioral effects of alpha-synuclein injection into the rat substance nigra]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Ser.Biologiya. Nauki o zemle.* 2014; 2: 83–88 (in Russian).
 2. Sergeeva T.N., Sergeev V.G., Tolstoluckaya T.O. Vliyaniye bakterial'nogo ehndotoksina na ekspressiyu al'fa-sinukleina v lejkocitah limfaticheskikh uzlov krysa [Effects of bacterial endotoxin on an expression alpha- synuclein in leukocytes of rats lymph nodes]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny.* 2010; 150(9): 317–320 (in Russian).
- Сведения об авторах**
- Сергеев Валерий Георгиевич** – д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой физиологии, клеточной биологии и

биотехнологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», зав. учебно-экспериментальной лаборатории ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия». 426034, г. Ижевск, ул. Университетская, 1 (корп. 1). e-mail: cellbio@yandex.ru

Танаева Мария Сергеевна – магистрант программы «Биология клетки» ФГБОУ ВПО «Удмуртский государственный университет». 426034, Россия, г.Ижевск, ул. Университетская, 1 (корп. 1). e-mail: tanaeva_mary@mail.ru

Сергеева Татьяна Николаевна – доцент кафедры физиологии, клеточной биологии и биотехнологии ФГБОУ ВПО «Удмуртский государственный университет». 426034, Россия, г.Ижевск, ул. Университетская, 1 (корп. 1). e-mail: tnbio@ya.ru

Чучков Виктор Михайлович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры физиологии, клеточной биологии и биотехнологии ФГБОУ ВПО «Удмуртский государственный университет». 426034, г. Ижевск, ул. Университетская, 1 (корп. 1). e-mail: chuchkov.vm@obr18.ru

Поступила в редакцию 22.10.2018 г.

Для цитирования: Сергеев В.Г., Танаева М.С., Сергеева Т.Н., Чучков В.М. Влияние бактериофагального инфицирования микробиоты на экспрессию альфа-синуклеина в стенке кишечника крыс. Журнал анатомии и гистопатологии. 2018; 7(4): 61–66. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-4-61-66.

For citation: Sergeev V.G., Tanaeva M.S., Sergeeva T.N., Chuchkov V.M. Influence of bacteriophage infections of microbiota on the expression of alpha-synuclein in the rat intestinal wall. Journal of Anatomy and Histopathology. 2018; 7(4): 61–66. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-4-61-66.