

УДК 577.25

В. Стецька, студ., Н. Шуставецька, студ., Т. Сергійчук, канд. біол. наук,
Т. Довбинчук, молод. наук. співроб., Г. Толстанов, д-р біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

КІЛЬКІСНИЙ ТА ЯКІСНИЙ СКЛАД МІКРОБІОТИ ДИСТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ТОВСТОЇ КИШКИ ЩУРІВ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО 6-ОНДА-ВИКЛИКАНОГО ПАРКІНСОНІЗМУ (ПІЛОТНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

В аспекті існування осі "кишечник–мозок" розглянуто кількісні зміни мікробіоти дистального відділу товстої кишки за умов експериментального паркінсонізму. Дослідження здійснено на лабораторних нелінійних щурах-самцях (140–160 г, $n = 7$). Паркінсонізм моделювали шляхом однобічного руйнування дофамінергічних нейронів компактною частиною чорної субстанції головного мозку, що викликали шляхом стереотаксичних мікроін'єкцій 12 мкг нейротоксина 6-ОНДА (Sigma-Aldrich, Німеччина) у лівий латеральний висхідний пучок. Зміни кількісного складу мікробіоти визначали бактеріологічним методом, висіваючи 10-кратні розведення фекального біоптату на селективні середовища (HiMedia, Індія) через 1, 1.5, 2 місяці після моделювання паркінсонізму. Дослідження показали, що у складі просвітної мікробіоти щурів протягом 2 місяців від початку експерименту достовірні зміни було виявлено лише для *E.coli*. Кількість лак(+) *E.coli* зростала через 1,5 місяця на 2 порядки (з $lg\ 4.65 \pm 0.80$ КУО/г до $lg\ 6.08 \pm 0.70$ КУО/г), а через 2 місяці – з $lg\ 4.39 \pm 0.55$ КУО/г до $lg\ 6.24 \pm 1.26$ КУО/г. Водночас кількість лак(-) *E.coli* знижувалась на 2-3 порядки. Кількість *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* залишалась у межах контрольних значень. Через 2 місяці після моделювання паркінсонізму спостерігали тенденцію до збільшення кількості представників роду *Clostridium*. Отримані дані свідчать про незначні зміни мікробіоти за розвитку 6-ОНДА-викликаного паркінсонізму. Наведені результати є попередніми і потребують більш детального вивчення.

Ключові слова: мікробіота, хвороба Паркінсона, нейродегенерація.

Вступ. Хвороба Паркінсона (ХП) – це повільно прогресуюче нейродегенеративне захворювання, для якого характерна загибель дофамінергічних нейронів чорної субстанції (substantia nigra) головного мозку [1]. За статистичними даними Міністерства охорони здоров'я, нині в Україні на ХП страждають понад 75 тисяч чоловік. Ця хвороба діагностується з частотою 145 випадків на 100 тис. населення. Незважаючи на традиційні уявлення про віковий характер ХП, трапляються випадки захворювань у більш молодому віці: приблизно кожен десятий пацієнт хворіє на ХП у віці до 50 років, а кожен двадцятий – до 40 років [2].

Протягом останнього десятиліття стало відомо про двонаправлений взаємозв'язок між шлунково-кишковим трактом (ШКТ) та центральною нервовою системою (ЦНС), або так звану вісь "кишечник–мозок", яка в свою чергу стимулювала перегляд концепцій, щодо патогенезу захворювань ЦНС, в тому числі ХП [3, 4].

Одним з механізмів регуляторного впливу кишкової мікробіоти, що регулює стан ЦНС є активація чотирьох типів *toll*-подібних рецепторів (TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-7) [5]. Ці рецептори зв'язуються з бактеріальними пептидами і викликають активацію нейронів ШКТ, в тому числі аферентних. З іншого боку бактерії здатні виробляти серотонін, мелатонін, γ -аміномасляну кислоту (ГАМК), гістамін та ацетилхолін, які відомі, як медіатори ЦНС та периферійної нервової системи. Порушення синтезу цих молекул потенційно може викликати зміни в стані ЦНС і сприяти ускладненню захворювання [6].

На сьогодні існує дві позиції щодо першопричин розвитку ХП: одні схиляються до гіпотези Браака, що ХП є багатоцентровим нейродегенеративним процесом, який впливає на кілька нейрональних структур за межами чорної субстанції, серед яких – ентєральна нервова система (ЕНС). Тому помітні розлади з боку ШКТ розвиваються на ранній стадії захворювання (раніше залучення ЦНС), через токсичні та прозапальні субстанції, які проникають у системну циркуляцію з просвіту товстої кишки, в результаті підвищення проникності його епітелію. Інша частина науковців схиляється до того, що зміни у функціонуванні кишечника та кишкової мікробіоти не є центральним чинником в розвитку ХП, а є вторинними причинами нейродегенерації, які приєднуються згодом. Тому ретельне дослідження механізму патогенезу ХП не втрачає своєї актуальності [7].

Було виявлено, що 20–77 % пацієнтів з ХП ще задовго до прояву моторних симптомів страждають на дисфункції ШКТ, такі як гастропарези, анорексії, відчуття переповнення шлунку, нудоти; патологію дистального відділу кишечника (у вигляді закріпів, зниження швидкості кишкового транзиту) [8, 9]. Ці розлади є серйозною супутньою патологією даної хвороби [10]. Недавні дослідження показали високу поширеність (54–67 %) надмірної колонізації тонкої кишки в разі ХП та можливу їх асоціацію із симптомами запалень ШКТ і зниженою моторикою шлунку [11, 12].

Таким чином, визначення змін нормобіоти кишечника може бути прогностичним фактором та критерієм для формування груп ризику розвитку ускладнень перебігу ХП, а також основою для розробки нових пробіотичних препаратів, що підтримують інтегративну цілісність кишкового бар'єру і нормального функціонування осі "кишечник-мозок", на основі специфічних змін мікробіоти ШКТ в разі ХП.

Метою цієї роботи було дослідження кількісного та якісного складу просвітної мікробіоти товстої кишки в різні терміни після моделювання 6-гідроксидофаміні (6-ОНДА)-викликаного паркінсонізму у щурів.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження була просвітна мікробіота товстої кишки щурів. Дослідження проведені на лабораторних білих нелінійних щурах-самцях (140–160 г, $n = 7$), які утримувались за стандартних умов щодо температури (21–23 °C), освітлення (12/12 год), вологості (30–35 %) та раціону харчування (повнораціонний корм для лабораторних тварин K-12-4) віварію ННЦ "Інститут біології та медицини". Експерименти здійснювали згідно з вимогами біоетичної комісії Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Паркінсонізм моделювали в 4 щурів шляхом однобічного руйнування дофамінергічних нейронів компактною частиною чорної субстанції, що викликали шляхом стереотаксичних мікроін'єкцій 12 мкг селективного нейротоксина 6-ОНДА (Sigma-Aldrich, Німеччина) в лівий латеральний висхідний передньомозговий пучок [13]. Контрольній групі тварин ($n = 3$) вводили фізіологічний розчин. Через 2 тижні після операції у щурів з 6-ОНДА-ХП оцінювали відсоток зруйнованих нейронів відповідно до результатів апоморфінового тесту [13]. Тваринам вводили апоморфін в дозі 0,5 мг/кг, внутрішньочеревинно

(Sigma-Aldrich, Німеччина) та спостерігали за їх обертальною поведінкою протягом 30 хв. У щурів, що мали чітку циркуляторну активність з інтенсивністю < 180 об/30 хв, у результаті дії 6-OHDA було зруйновано в середньому 86 % дофамінергічних нейронів ($n = 2$), а з інтенсивністю > 180 об/30 хв – майже 100 % ($n = 2$).

Для дослідження просвітної мікробіоти, відбирали 1 г фекалій та гомогенізували їх в 9 мл стерильного 0,5 % розчину хлориду натрію. З отриманого гомогенату готували робочі десятикратні розведення (10^{-1} – 10^{-8}). Кількісний та якісний склад мікробіоти визначали посівом робочих розведень на диференційно-діагностичні середовища з селективними властивостями (HiMedia, Індія). Культивували при 37°C, обрахунок колоній здійснювали через 24–48 год. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів робили за морфологічними та тинкторіальними властивостями. Результати представляли у вигляді Іг колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 г фекалій (Іг КУО/г).

Динаміка рухових розладів у щурів з 6-OHDA-індукованою моделлю ХП свідчить про те, що ступінь вираження симптомів хвороби досягає максимуму через 1 місяць після хірургічного втручання. Тому, дослідження здійснювали через 1, 1,5 та 2 місяці після моделювання ХП. Початком експерименту вважали перший день введення 6-OHDA або контрольної речовини.

Статистичний аналіз даних здійснювали з використанням програми Statistica 8.0. Для кожної з вибірок перевіряли чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи критерій Шапіро–Вілка. Для порівняння вибірок підраховували середнє арифметичне та середнє статистичне відхилення. Достовірність різниці між порівнюваними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Статистично значущою для всіх показників вважали різницю $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Під час бактеріологічного аналізу змін мікробіоти передусім звертали увагу на кількісні зміни представників анаеробно-цукролітичної мікробіоти (табл. 1). Оскільки відомо, що *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* здатні синтезувати ГАМК, яка є основним гальмівним нейромедіатором ЦНС і мішенню для великого арсеналу ліків. На відміну від його ролі в ЦНС, ГАМК залучається до ЕНС, зокрема через GABA_A-рецептори. ГАМК стимулює моторику ШКТ, а також забезпечує перистальтичний рефлекс товстої кишки. Слід відміти, що ГАМК не перетинає гематоенцефалічний бар'єр, проте її участь в осі "кишечник-мозок" є доведеною [14]. У наших дослідженнях кількісні показники представників родів *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* залишалися в межах контрольних значень протягом усього експерименту.

Таблиця 1. Зміни просвітної мікробіоти дистального відділу товстої кишки щурів у різні терміни 6-OHDA-індукованого паркінсонізму

Група мікроорганізмів	1 місяць		1,5 місяця		2 місяці	
	Контроль $n = 3$	Паркінсонізм $n = 4$	Контроль $n = 3$	Паркінсонізм $n = 4$	Контроль $n = 3$	Паркінсонізм $n = 4$
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,10±0,17	8,05±0,09	8,74±2,46	8,20±0,40	8,96±0,22	8,67±0,32
<i>Lactobacillus spp.</i>	8,47±0,29	8,47±0,12	7,35±0,92	7,55±0,71	7,04±0,79	7,25±0,75
<i>Clostridium spp.</i>	2,73±0,37	2,95±0,00	2,95±0,00	2,95±0,00	2,95±0,00	3,21±0,53
<i>E. coli</i> лактозопозитивна	5,10±0,17	5,02±1,70	4,65±0,80	6,08±0,70*	4,39±0,55	6,24±1,26*
<i>E. coli</i> лактозонегативна	3,10±0,17	0,58±1,15*	4,74±0,37	1,50±3,00*	2,50±2,83	0,00±0,00*
Умовно-патогенні ентеробактерії	0,00±0,00	0,00±0,00	1,24±1,75	1,86±1,24	1,35±1,90	0,00±0,00
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,33±0,35	4,15±0,43	4,54±0,34	4,95±1,10	4,24±0,34	4,27±0,20
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,63±0,32	3,40±0,89	2,74±0,37	2,50±3,00	3,75±0,07	4,52±0,33*
Дріжджі та дріжджеподібні гриби роду <i>Candida</i>	5,03±0,28	6,57±0,25	5,30±1,41	5,78±0,15	6,59±0,16	6,53±0,65

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем.

Роль представників роду *Clostridium* в організмі людини має досить суперечливий характер: з одного боку вони є одними з основних продуцентів бутирату, який є енергетичним субстратом для епітеліоцитів кишечника; з іншого боку, нещодавно виявлено, що *Clostridium sporogenes* здатен виробляти нейротрансмітерний триптамін через декарбоксілювання триптофану. У мозку триптамін відіграє важливу роль у пригніченні реакції на 5-HT-серотонінові рецептори через його дію на рецептор, пов'язаний з аміном, і може модулювати настрої та апетит. Хоча триптамін насправді може перетинати гематоенцефалічний бар'єр із сироватки, але поки невідомо, чи триптамін, що виробляється кишковою мікробіотою переноситься з травного тракту до ЦНС і чи потім впливає на неврологічні функції [15].

За модельованого нами паркінсонізму, у щурів достовірних змін у складі представників роду *Clostridium* зареєстровано не було, помічали лише тенденцію до їх збільшення через 2 місяці від початку експерименту.

Бактерії, що метаболізують лактозу, розглядалися як лактозопозитивні *Escherichia coli*, а бактерії, що не здатні до ферментації – як лактозонегативні *E.coli*. Наприклад, чисельність лактозопозитивної *E.coli* достові-

рно ($p < 0,05$) зростала через 1,5 та 2 місяці від початку експерименту. Водночас кількість лактозонегативної *E.coli* знижувалась на 2-3 порядки.

Тенденції до збільшення кількості *E.coli*, яка у своїй клітинній стінці має ліпополісахарид (ЛПС), здатна індукувати локальний синтез альфа-синуклеїну, що може сприяти розвитку нейродегенеративного процесу. З одного боку, доведеною є роль ЛПС, як ендотоксинів, що сприяють розвитку нейропорушень, зокрема – судомам, а з іншого боку, нещодавно (у 2017 році) вченими з Мічиганського університету та Імперського коледжу Лондона доведено, що *E.coli* продукує протеїн, здатний інгібувати токсичний амілоїд, що накопичується в разі ХП та інших нейродегенеративних захворювань. Амілоїд утворюється внаслідок накопичення протеїнів всередині клітин тканини, де він викликає загибель клітин і, як наслідок, порушення нормального функціонування органу. Кишкова паличка здатна продукувати амілоїд у вигляді волокон карліну, які відкладаються не у середині клітини, а ззовні, що не призводить до загибелі клітин [16].

У ході експерименту, також визначалися бактерії за своєю здатністю зброджувати маніт: патогенний *Staphylococcus aureus*, який здатний до ферментації, і сапро-

фітний *Staphylococcus epidermidis*, який маніт не ферментує. Було показано, що чисельність *Staphylococcus epidermidis* достовірно збільшувалася через 2 місяці після моделювання паркінсонізму в 1,5 раза порівняно з контролем. Водночас кількість *Staphylococcus aureus* залишалася незмінною протягом усього експерименту.

Ali Keshavarzian з колегами показали, що зміна мікробіоти товстої кишки та дисбактеріоз може бути механізмом нейрозапалення, що призводить до розвитку ХП. Вони також показали, що відбуваються зміни у кількісному складі таксонів бактерій. У хворих на ХП зменшується кількість бактерій родини *Bifidobacteriaceae* та збільшується чисельність *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae*, *Enterobacteriaceae* [12].

Отримані дані свідчать про незначні зміни мікробіоти за розвитку 6-OHDA-викликаного паркінсонізму. Проте, проведені нами дослідження мають ряд обмежень: по-перше, використаний нами метод бактеріологічного посіву дозволяє ідентифікувати лише 10 % мікроорганізмів здатних до культивування в стандартних умовах; по-друге – досліджували мікробіоту фекального біоптату, яка є наближеною до клінічної практики, тоді як склад приєпітальної мікробіоти та склад слизу є більш достовірним показником стану кишкового бар'єру.

Загалом, зміни мікробіоти ШКТ можна розглядати, як наслідок розвитку ХП. Оскільки, нервова система здатна впливати на кишечник та його нормобіоту через зміни моторики, секреції ферментів, гормонів, компонентів слизового бар'єру і т. д. У наших попередніх дослідженнях було виявлено, що у щурів з 6-OHDA-викликаним паркінсонізмом спостерігається затримка моторики товстої кишки [17]. Ці зміни можуть бути використані як ранній біомаркер розвитку ХП, коли нейро-моторні симптоми ще не проявляються.

Висновки. Нами виявлено, що розвиток експериментального паркінсонізму асоціюється зі змінами складу просвітної мікробіоти, які прогресують у часі. Зокрема, з другого місяця від початку експерименту помічали тенденцію до зростання представників роду *Clostridium*; кількість *E.coli*, що ферментує лактозу, достовірно зростала на 2 порядки, і зовсім не висівалися її лактозонегативні представники; реєстрували помірне зростання манітонегативних представників роду *Staphylococcus*.

Список використаних джерел:

1. *Cacabelos R.* Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics // *R. Cacabelos*. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – 551 p.
2. Хольба М. Ю. Досягнення у вивченні та лікуванні хвороби Паркінсона в Україні / М. Ю. Хольба, І. О. Погорілова, В. М. Грінкевич // 36. наук. пр. VIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Біологічні дослідження-2017". – 2017. – 312 с.
3. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience / J. A. Foster et al. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2016. – Vol. 19, № 5. – P. 1–7.
4. Sherwin E. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease // E. Sherwin, T. G. Dinan, J. F. Cryan // *Ann N Y Acad Sci.* – 2017. – Vol. 1420, № 1. – P. 5–25.
5. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia / I. Barajon, G. Serrao, F. Amaboldi et al. // *J. Histochem. Cytochem.* – 2009. – Vol. 57 (11). – P. 1013–1023.
6. Oleskina A. V. Role of Neuromediators in the Functioning of the Human Microbiota: "Business Talks" among Microorganisms and the Microbiota-Host Dialogue / A. V. Oleskina, G. I. El'Registan, B. A. Shenderov // *Microbiology.* – 2016. – № 1. – P. 1–22.
7. The second brain and Parkinson's disease / T. Leboviev et al. // *Eur J Neurosci.* – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 735–741.
8. Рабаданова Е. А. Немоторные симптомы болезни Паркинсона, их структура и влияние на качество жизни пациентов / Е. А. Рабаданова, М. А. Гельпей, З. А. Гончарова // *Практическая медицина.* – 2015. – Т. 90, № 5. – С. 111–115.

9. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease / S. Sveinbjornsdottir // *J. of Neurochemistry.* – 2016. – Vol. 139. – P. 318–324.
10. Constipation: an emerging risk factor for Parkinson's disease? / P. Stirpe et al. // *Eur J Neurol.* – 2016. – Vol. 23, № 11. – P. 1606–1613.
11. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease / A. Fasano et al. // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14, № 6. – P. 625–639.
12. Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease / A. Keshavarzian et al. // *Mov. Disord.* – 2015. – Vol. 30, № 10. – P. 1351–1360.
13. Pharmacoprotective Influences on Different Links of the Mechanism Underlying 6-Hydroxydopamine-Induced Degeneration of Nigro-Striatal Dopaminergic Neurons / S. A. Talanov et al. // *Neurophysiology.* – 2006. – Vol. 38, № 2. – P. 150–156.
14. Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut-brain axis / R. Mittal et al. // *J Cell Physiol.* – 2017. – Vol. 232, № 9. – P. 2359–2372.
15. Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome / T. R. Sampson et al. // *Cell Host Microbe.* – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 565–576.
16. Evans M. L. The bacterial curli system possesses a potent and selective inhibitor of amyloid formation / M. L. Evans et al. // *Mol Cell.* – 2015. – Vol. 57, № 3. – P. 445–455.
17. The disturbance of central dopaminergic neurons in rat model of parkinson's disease increases susceptibility to colonic inflammation / T. Chervinska et al. // *23rd United European Gastroenterology Week.* – 2015. – Barcelona, Spain. – 444 p.

References:

1. *Cacabelos R.* Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 7(12):1261-72. doi: 10.3390/ijms18030551.
2. Kholba M. Yu., Pohorilova I. O., Hrinkevych V. M. [Dosiagnennia u vyvchenni ta likuvanni khvoroby Parkinsona v Ukraini]. *Zbirnyk naukovykh prats VIII Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu "Biologichni doslidzhennia-2017"*; 2017 March 14-16; Zytomyr.
3. Foster JA, Lyte M, Meyer E, Cryan JF. Gut microbiota and brain function: an evolving field in Neuroscience. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016. 19(5). pii: pyv114. doi: 10.1093/ijnp/pyv114.
4. Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2017. 1420(1):5-25. doi: 10.1111/nyas.13416.
5. Barajon I, editors. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia. *J Histochem Cytochem.* 2009 Nov;57(11):1013-23. doi: 10.1369/jhc.2009.953539.
6. Oleskina AV, El'Registan GI, Shenderov BA. Role of Neuromediators in the Functioning of the Human Microbiota: "Business Talks" among Microorganisms and the Microbiota-Host Dialogue. *Microbiology.* 2016. 85(1):1–22.
7. Leboviev T., editors. The second brain and Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2009 Sep;30(5):735-41. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06873.x.
8. Rabadanova EA, Gel'pej MA, Goncharova ZA. [Nemotornye simptomy bolezni Parkinsona, ih struktura i vlianie na kachestvo zhizni pacientov]. *Prakticheskaja medicina.* 2015. 90(5):111-115. Russian.
9. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J. of Neurochemistry.* 2016. 1:318-324. doi: 10.1111/jnc.13691.
10. Stirpe P, Hoffman M, Badiali D, Colosimo C. Constipation: an emerging risk factor for Parkinson's disease? *Eur J Neurol.* 2016. 23(11):1606-1613. doi: 10.1111/ene.13082.
11. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015. 14(6):625-39. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00007-1.
12. Keshavarzian A, editors. Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2015. 30(10):1351-60. doi: 10.1002/mds.26307.
13. Talanov S. A., Oleshko N. N., Tkachenko M. N., Sagach V. F. Pharmacoprotective Influences on Different Links of the Mechanism Underlying 6-Hydroxydopamine-Induced Degeneration of Nigro-Striatal Dopaminergic Neurons *Neurophysiology.* 2006 March-April; 38(2):150-156.
14. Mittal R, editors. Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut-brain axis. *J Cell Physiol.* 2017. 232(9): 2359–2372. doi: 10.1002/jcp.25518.
15. Timothy R. Sampson, Sarkis K. Mazmanian. Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015. 17(5): 565–576. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.011
16. Evans M.L., editors. The bacterial curli system possesses a potent and selective inhibitor of amyloid formation. *Mol Cell.* 2015 Feb 5;57(3):445-55. doi: 10.1016/j.molcel.2014.12.025.
17. Chervinska T., editors. The disturbance of central dopaminergic neurons in rat model of Parkinson's disease increases susceptibility to colonic inflammation. *23rd United European Gastroenterology Week;* Oct 15-19; Barcelona, Spain; 2015.

Надійшла до редколегії 15.08.2018

Отримано виправлений варіант 17.09.2018

Підписано до друку 17.09.2018

Received in the editorial 15.08.2018

Received a revised version on 17.09.2018

Signed in the press on 17.09.2018