

К ПАТОГЕНЕЗУ НАРУШЕНИЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ

С. В. Емельянчик¹ (semel@grsu.by), С. М. Зиматкин² (smzimatkin@mail.ru)

¹УО «Гродненский государственный университет им. Янки Купалы», Гродно, Беларусь

²УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В обзоре литературы описаны механизмы нарушений головного мозга при холестазах у животных и человека. Показана роль билирубина, желчных кислот, окислительного стресса, эндотоксемии, ишемии и отека мозга, повреждения митохондрий и эндоплазматической сети нервных клеток в патогенезе поражения головного мозга при холестазах.

Ключевые слова: холестаз, головной мозг, патогенез

ABOUT PATHOGENESIS OF BRAIN DAMAGES IN CHOLESTASIS

S. V. Yemelyanchik¹, S. M. Zimatkin²

¹Educational Institution "Yanka Kupala State University of Grodno", Grodno, Belarus

²Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The literature review describes the mechanisms of brain damages in animal and human cholestasis. The role of bilirubin, bile acids, oxidative stress, endotoxemia, brain ischemia and edema, damaged mitochondria and endoplasmic reticulum of nerve cells in pathogenesis of brain disturbances in cholestasis is demonstrated.

Keywords: cholestasis, brain damages, pathogenesis

От 15 до 30% людей на Земле страдают болезнями печени. Лидирующее место занимает желчнокаменная болезнь, на которую приходится 10-15% заболеваний взрослого населения Европы и Америки [21]. Зачастую это заболевание сопровождается холестазом, приводящим к нарушениям метаболизма, функций и микроскопического строения головного мозга, что сопровождается неврологическими и психическими нарушениями. С целью изучения последствий данного явления используют экспериментальные модели на лабораторных животных. По нашим данным, в динамике экспериментального подпечёночного холестаза (2, 5, 10, 20, 45 и 90 суток) происходят изменения структуры головного мозга. Причем на 10-е сутки в мозге крыс развиваются максимальные гистологические нарушения: количество измененных нейронов составляет: для фронтальной коры – 27% (погибающих – 4%); для теменной коры – 40% (погибающих – 7%); для коры мозжечка – 67% (погибающих клеток Пуркинье – 13%) [1, 2]. У крыс после перевязки общего желчного протока отмечены гистологические изменения в астроцитарной глии мозга, причем это происходит пропорционально нарастанию срока холестаза [34]. Мы наблюдали, что при холестазах в мозге происходит сателлитоз и активация микроглии, выражающаяся в появлении множества фагосом в их цитоплазме (это необходимо для удаления погибших ней-

ронов), что согласуется с данными литературы [13]. В настоящем обзоре мы сосредоточимся на механизмах указанных нарушений.

В патогенезе нарушений головного мозга при холестазах важную роль играют повышение билирубина в крови и всех органах (включая мозг), гипераммониемия, нарушение обмена нейротрансмиттеров, повышение бактериальных липополисахаридов (ЛПС), желчных кислот, окислительный стресс, усиление перекисного окисления липидов, ишемия мозга и т.д. По нашему мнению, наибольшую роль в нарушениях в мозге при холестазах играет повышение содержания билирубина.

Билирубин. Известно, что свободный (неконъюгированный) билирубин в физиологических концентрациях выступает как антиокислитель, играя защитную роль при окислительном стрессе, но большие его концентрации провоцируют серьезные неврологические нарушения [45, 47].

Преградой для проникновения билирубина из крови в головной мозг служит гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Однако при холестазах проницаемость эндотелия кровеносных капилляров мозга существенно возрастает [46]. При этом происходит отек мозга в периваскулярной и перичеллюлярной областях [19]. Билирубин, как нейротоксин, влияет на сосудистое русло головного мозга, вызывая ишемию нервной ткани за счет изменения проницаемости эндо-

телиа кровеносных сосудов. Показано, что при сохраненном мозговом кровотоке у пациентов с холестазом нервно-психические расстройства не развиваются [37]. При изучении распределения билирубина в разных отделах мозга при холестазе у 17-суточных крысят (линия Gunn) различий не установлено. Однако при внутрибрюшинном введении сульфадиметоксина (sulphadimethoxine) в дозе 200 мг/кг, нарушающего ГЭБ, показано 4-кратное и 11-кратное увеличение билирубина в коре мозга и мозжечке, соответственно [14].

При изучении влияния неконъюгированного билирубина на эндотелиальные клетки в монослойной культуре, как части ГЭБ, обнаружена дозозависимая их гибель. При этом неконъюгированный билирубин в первое время угнетал секрецию интерлейкинов-6 и -8, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и сосудистого эндотелиального фактора роста. При увеличении времени экспозиции с билирубином происходило увеличение секреции этих веществ, а также выделение цитокинов – β -catenin и caveolin-1. К ранним эффектам свободного билирубина относят нарушения глутатионового гомеостаза и увеличение эндотелиальной синтазы оксида азота [30]. Белки Mgp1 (ABCc1) и Pgp (ABCb1) участвуют в повреждении билирубином эндотелиальных клеток ГЭБ и потенцируют нейротоксичность неконъюгированного билирубина [15].

Интересно, что из всех отделов мозга мозжечок наиболее уязвим при поражении билирубином, а у детей с травмой мозжечка выявляются симптомы наподобие индуцированных билирубином. Кроме того, при этом страдали базальные ганглии [36]. Согласно другим данным, самым чувствительным к гипербилирубинемии оказался гиппокамп [44]. Показано, что вызванный билирубином апоптоз нейронов гиппокампа связан с ядерным фактором κ B [39].

Ещё в 1984 г. J. D. Ostrow и L. Celic показали, что накопление свободного билирубина в ткани мозга зависит от его количества в сыворотке крови, от эффективности транспортеров ГЭБ и наличия ацидоза, который усиливает накопление билирубина в ткани мозга из-за его меньшей растворимости в кислых водных растворах [27].

Проникая в ткань мозга, билирубин даже в небольших избыточных концентрациях (особенно неконъюгированная форма) является токсичным для нейронов и клеток глии. Механизм такого явления кроется в нарушении полярности и текучести мембран, при этом происходит окислительное разрушение мембран митохондрий и, как следствие, – изменение энергетического метаболизма, нарушение транспорта нейротрансмиттеров и возможный запуск апоптоза. Существующая система защиты от избытка свободного билирубина в эндотелиальных клетках ГЭБ в виде ABC (ATP-binding cassette)-

транспортеров, не спасает от большого избытка его при холестазе [28, 29].

Неконъюгированный билирубин в концентрациях до 100 нМ обладает нейропротективным действием [11], а при концентрациях более 1-2 μ M наступает его токсическое действие из-за формирования микросуспензий, сопровождающееся образованием грубых агрегатов, спонтанно осаждающихся на плазмолемме [29] и митохондриальных мембранах [35]. При этом страдают функции нейронов и нейроглии [24]. Далее нарушается энергетический обмен, страдает гранулярная ЭПС, – все это приводит к апоптозу и некрозу нейронов.

Второй возможный механизм защиты от билирубина (наряду с ГЭБ) – окисление или конъюгация его с цитозольными белками [29]. Основным ферментом, окисляющим билирубин в головном мозге, является цитохром-с, который располагается на внутренней мембране митохондрий нейронов и его несколько больше в глиальных клетках [17]. Показано, что в митохондриях клеток мозга и печени мыши неконъюгированный билирубин в физиологических концентрациях не оказывал влияния на активность цитохром-с оксидазы, а при незначительном его повышении снижал ее на 20%, что для клеток, работающих в активном режиме, довольно существенно [23]. Показано, что билирубин избирательно угнетает окислительную активность цитохром-с оксидазы и индуцирует апоптоз незрелых кортикальных нейронов крысят. Причина лежит в снижении митохондриального мембранного потенциала и, как следствие, увеличении гликолитической активности, образования супероксидных анионных радикалов [43].

Таким образом, билирубин в головном мозге обладает тройным эффектом: во-первых – действуя напрямую на эндотелиальные клетки ГЭБ, блокируя систему защиты мозга от него, во-вторых – разрушая мембраны митохондрий и непосредственно нарушая энергетический обмен в нейронах мозга, в-третьих – блокируя основные ферменты окисления самого билирубина, расположенные на мембранах митохондрий. Получается, что нервная клетка при холестазе практически «обезоружена» и не может противостоять токсическому действию билирубина, избыточные концентрации которого (особенно липофильного, свободного) проходят через ГЭБ.

Желчные кислоты. Ткань головного мозга может сама участвовать в метаболизме холестерина и, следовательно, опосредованно – холановых кислот [26]. При длительном холестазе происходит накопление в крови гепатотоксичных первичных желчных кислот – хенодезоксихолевой, вторичных – дезоксихолевой (образующейся из холевой) и литохолевой (образующейся из хенодезоксихолевой). По мере

увеличения срока холестаза у крыс в головном мозге происходит снижение общего количества желчных кислот, однако увеличивается относительное содержание токсических желчных кислот, в частности литохолевой кислоты, которая составляет 87,4% от общего пула в мозге [42].

Желчные кислоты вносят свою лепту в процессы повреждения нервной ткани при холестазе. В одном из исследований крысам с 13-х по 20-е сутки беременности внутривентриально вводили препарат смеси желчных кислот и на 21-е сутки после рождения проводили изучение нейронов головного мозга у крысят. При электронно-микроскопическом исследовании установлено, что малые дозы желчных кислот (1,4 мг/кг-1) вызывали дегенерацию нейронов с увеличением в них числа митохондрий. При больших дозах (5,5 мг/кг-1) происходит некроз нейронов, уменьшение числа митохондрий и эндоплазматической сети. В оставшихся митохондриях наблюдается фрагментация крист. В ядре определяли кариопикноз, исчезновение ядрышка, разреженность хроматина. При этом концентрации общих желчных кислот и нейрон-специфических энолаз в сыворотке крови имели положительную корреляцию [40].

При экспрессии генов рецептора TGR5 (Gprbar-1), являющегося мембранным рецептором желчных кислот в желудочно-кишечном тракте, в нейронах и астроцитах происходит активация аденилатциклазы, увеличение внутриклеточных концентраций ионов кальция (Ca²⁺) и свободных кислородных радикалов. Авторы делают вывод, что найден нейростероидный рецептор в мозге как возможный участник патогенеза печеночной энцефалопатии [18].

Исследовано защитное действие гидрофильных желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота – УДХК и гликоУДХК) на эндотелиальные клетки ГЭБ от неконъюгированного билирубина *in vitro*. Показано, что обе кислоты оказывают выраженное нейропротективное действие – антиапоптотическое, противовоспалительное и антиоксидантное, проявляющееся при воздействии на нейроны неконъюгированного билирубина. Обе эти кислоты уменьшали апоптоз клеток, индуцированный билирубином, но только гликоУДХК значительно противодействовала активации каспазы-3. Обе кислоты предотвращали активацию интерлейкина-6, но только УДХК блокировала выброс цитокинов и билирубин-индуцированную проницаемость ГЭБ [31].

У крыс при холестазе после введения хенодезоксихолевой или дезоксихолевой кислот (3 мкг/крысу/день в течение 1 или 5 дней), выявлена перестройка цитоскелета клетки и/или фосфорилирование белков контактов эндотелиальных клеток ГЭБ мозга окклюдина или клаудина-5. Показано, что при увеличении количества желчных кислот в сыворотке увеличивается про-

ницаемость ГЭБ вследствие нарушения плотных контактов данных клеток [33].

Таким образом, молекулярные и ультраструктурные клеточные механизмы действия токсических желчных кислот, как и билирубина, имеют те же точки приложения в клетке – мембраны, митохондрии, эндоплазматическая сеть – и те же патологические механизмы. Они вносят определенный вклад в повреждение мозга при холестазе. Однако в организме значительное повышение содержания токсических желчных кислот при холестазе происходит несколько позднее, чем билирубина [42]. Поэтому можно полагать, что при холестазе пусковым фактором повреждения головного мозга является именно билирубин.

Перекисное окисление липидов и свободные радикалы. Окислительный стресс, развивающийся вслед за ишемией головного мозга при холестазе, вызывает катастрофические последствия для всех структур мозга. Причиной являются свободные радикалы, которые реактивны ко всем молекулам – липидам, белкам и нуклеиновым кислотам, – окисляя и изменяя их химическую природу [32], действуя негативно на мембраны нейронов [12]. Вместе с тем в мозге имеется довольно мощная система защиты в виде биливердина и билирубина, которые в физиологических концентрациях являются антиоксидантами [16]. Установлено, что головной мозг сам способен синтезировать эти вещества [6]. После 5-суточного холестаза у крыс происходит значительное увеличение уровней желчных кислот и билирубина в крови. При этом антиоксидантный эффект билирубина подавляется возрастающими концентрациями желчных кислот [25].

Показано, что неконъюгированный билирубин вызывает воспалительную реакцию, высвобождение глутамата и появление активных форм кислорода в поколениях нейронов и глиальных клеток *in vitro*. Запуск этих процессов опосредован сигналами от эндоплазматической сети. Последующая митохондриальная дисфункция приводит к потере мембранного потенциала и активации каспазы-9. Несколько позже нарушается регуляция внутриклеточного Ca²⁺, что всё вместе нарушает работу эндоплазматической сети и митохондрий. Это приводит к нарушению дифференцировки олигодендроцитов и миелинизации нервных волокон [4]. По мнению некоторых авторов, при холестазе именно нарушение обмена глутамата/глутамин является основной причиной гибели людей при данной патологии [38].

При окислительном стрессе наблюдается изменение экспрессии микроРНК и их мРНК мишеней, происходящей от нарастающей гиперэкспрессии глиальной гемоксигеназы-1, которая способствует осаждению железа, повреждению

митохондрий и аутофагии в астроцитах, тем самым повышается уязвимость близлежащих нейронов для окислительного повреждения [22].

Вместе с тем показано, что угнетение ПОЛ не является достаточным, чтобы предотвратить индуцированные билирубином дисфункции нервной системы. Даже такие антиоксиданты, как тауроУДХК и миноциклин, не предотвращали полностью эффекты билирубина у новорожденных крысят. Авторы делают вывод, что ПОЛ не является основным механизмом дисфункций, вызванных билирубином в нервной системе [9].

При холестазах в нейронах мозга повреждаются и ЭПС, но её деструктивные изменения скорее вторичны, поскольку, по нашим данным, в ранние сроки холестаза страдают именно митохондрии, провоцируя энергетический недостаток, а несколько позже вовлекается в процесс и ЭПС. В поздние сроки холестаза точно установить первичность ультраструктурных нарушений нейрона уже невозможно, поскольку оба этих деструктивных процесса сильно выражены [1, 2]. При холестазах в эксперименте на крысах установлена роль окислительного стресса в повреждениях мозга. При этом наибольшие изменения отмечены на 10-е сутки опыта [3], что совпадает с нашими данными. Через неделю после перевязки общего желчного протока у крыс в коре больших полушарий и коре мозжечка происходят морфологические изменения в виде деструкции астроцитов, элементов воспаления, отека и некроза нейронов. Подобное явление авторы связывают с влиянием окислительного стресса на мозг [10].

Эндотоксемия. При холестазах отсутствие желчи приводит к активизации микрофлоры кишечника (в основном *E. coli*), избыток бактериального липополисахарида является одной из главных причин эндотоксемии. ЛПС взаимодействуют с рецепторами на уровне макрофагов, вызывая выброс множества цитокинов, которые проходят через ГЭБ и активируют микроглию и астроциты, расположенные вокруг мозговых капилляров. В эксперименте введение ЛПС крысам в течение месяца приводило к определенным расстройствам познавательных функций через ослабление долгосрочного потенцирования, являющегося ключевым физиологическим процессом в обучении и пространственной памяти. Авторы связывают (хотя бы частично) отри-

цательное воздействие бактериального ЛПС на эмоциональные и познавательные процессы с воздействием на дендритный шипиковый аппарат нейронов [20].

Отек мозга. В патогенезе отека мозга при холестазах выделяют два аспекта: первый – цитотоксический, – нарушение структуры астроцитов, которым принадлежит важная роль в ГЭБ и развитии периваскулярного отека; второй – изменения структуры самих гемокapилляров, в которых первичная роль принадлежит нейротоксину аммиаку. При этом в эндотелии в первую очередь страдают митохондрии, а также базальная мембрана и перициты кровеносных капилляров [41].

При перевязке общего желчного протока и введении липополисахарида в течение 4, 5 и 6 недель у крыс установлено, что в развитии отека мозга участвуют оба механизма (цитотоксический и сосудистый). При только одной перевязке протока наблюдали умеренно выраженный отек мозга [5, 8]. Показано, что при умеренном отеке большинство контактов между эндотелиальными клетками гемокapилляров закрыто и не повреждено. Только при более сильном отеке наблюдается открытие межклеточных соединений из-за осмотических сил, гипоксического состояния и изменения белков межклеточных соединений [7]. Вместе с тем дисфункция ГЭБ приводит к отеку мозга и развитию вторичных процессов, вызывая нейронную дисфункцию. На основании вышеизложенного можно предположить, что умеренный отек, возможно, «спасает» мозг от массового проникновения эндотоксинов, выступает как своеобразная защитная реакция на холестазах.

Таким образом, механизмы патогенеза нарушений в мозге при холестазах сложны и разнообразны. Они запускаются высокими концентрациями билирубина в крови, вызывающими повреждение ГЭБ, гипоксию, повреждение клеточных мембран, окислительный стресс и нарушение энергетического обмена в нейронах мозга. Эти нарушения усугубляются в мозге повышенными концентрациями токсических желчных кислот и микробных полисахаридов. В свою очередь нарушения в мозге во многом обуславливают развитие полиорганной недостаточности при холестазах.

References

1. Emelianchik, S. V. *Mozg pri holestaze [The brain in cholestasis] : monograph / S. V. Emelianchik, S. M. Zimatkin. – Grodno : GrGY, 2011. – 272 p. (Russian)*
2. Emelyanchik, S. V. *Naruszeniya v mozge pri holestaze i puti korrleksii [Disturbances in the brain with cholestasis and correction pathway] : monograph / S. V. Emelianchik, S. M. Zimatkin. – Grodno : GrSMU, 2016. – 224 p. (Russian)*
3. *Metabolism of polyamines and oxidative stress in the brain of cholestatic rats / S. F. Assimakopoulos [et al.] // Amino Acids. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 973-974.*

4. *Unconjugated bilirubin restricts oligodendrocyte differentiation and axonal myelination / A. Barateiro [et al.] // Mol. Neurobiol. – 2013. – Vol. 47, № 2. – P. 632-644.*
5. *Dehydroepiandrosterone sulphate improves cholestasis-associated fatigue in bile duct ligated rats / R. F. Butterworth [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2009. – Vol. 21, № 12. – P. 1319-1325.*
6. *Redox regulation of cellular stress response in aging and neurodegenerative disorders: role of vitagenes / V. Calabrese [et al.] // Neurochem. Res. – 2007. – Vol. 32, № 4/5. – P. 757-773.*

7. Castejón, O. J. Ultrastructural pathology of endothelial tight junctions in human brain oedema / O. J. Castejón // *Folia Neuropathol.* – 2012. – Vol. 50, № 2. – P. 118-129.
8. Brain magnetic resonance in experimental acute-on-chronic liver failure / L. Chavarria et al. // *Liver Int.* – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 294-300.
9. Daood, M. J. Lipid peroxidation is not the primary mechanism of bilirubin-induced neurologic dysfunction in jaundiced Gunn rat pups / M. J. Daood, M. Hoyson, J. F. Watchko // *Pediatr. Res.* – 2012. – Vol. 72, № 5. – P. 455-459.
10. Dhanda, S. Preventive effect of N-acetyl-L-cysteine on oxidative stress and cognitive impairment in hepatic encephalopathy following bile duct ligation / S. Dhanda, S. Kaur, R. Sandhir // *Free Radic. Biol. Med.* 2013. – Vol. 56. – P. 204-215.
11. Doré, S. Neuroprotective action of bilirubin against oxidative stress in primary hippocampal cultures / S. Doré, S. H. Snyder // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1999. – Vol. 890. – P. 167-172.
12. Ewing, J. F. Normal and heat-induced patterns of expression of heme oxygenase-1 (HSP32) in rat brain: hyperthermia causes rapid induction of mRNA and protein / J. F. Ewing, S. N. Haber, M. D. Maines // *J. Neurochem.* – 1992. – Vol. 58, № 3. – P. 1140-1149.
13. Morphological evidence of the beneficial role of immune system cells in a rat model of surgical brain injury / M. Frontczak-Baniewicz [et al.] // *Folia Neuropathol.* – 2013. – Vol. 51, № 4. – P. 324-332.
14. Bilirubin accumulation and Cyp mRNA expression in selected brain regions of jaundiced Gunn rat pups / S. Gazzin [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2012. – Vol. 71, № 6. – P. 653-660.
15. Gazzin, S. Bilirubin-induced neurological damage / S. Gazzin, C. Tiribelli // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – Vol. 24, suppl. 1. – P. 154-155.
16. Protective effect of bilirubin in ischemia-reperfusion injury in the rat intestine / C. Hammerman [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2002. – Vol. 35, № 3. – P. 344-349.
17. Hansen, T. W. Bilirubin oxidation in brain / T. W. Hansen // *Mol. Genet. Metab.* – 2000. – Vol. 71, № 1/2. – P. 411-417.
18. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain / V. Keitel [et al.] // *Glia.* – 2010. – Vol. 58, № 15. – P. 1794-1805.
19. Morphological changes in brain and heart after the temporary liver exclusion from the bloodstream during the cholestasis / L. A. Kikalishvili [et al.] // *Georgian Med. News.* – 2009. – № 167. – P. 77-81.
20. Kondo, S. Long-term changes of spine dynamics and microglia after transient peripheral immune response triggered by LPS in vivo / S. Kondo, S. Kohsaka, S. Okabe // *Mol. Brain.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 27.
21. Lammert, F. Pathogenesis of gallstone formation / F. Lammert, T. Sauerbruch // *Future perspectives in gastroenterology: 161 Falk Symp., Dresden (Germany), 11-12 oct. 2007 / Intern. Congr. Center. – Dresden, 2007. – P. 43.*
22. Heme oxygenase-1 modulates microRNA expression in cultured astroglia: implications for chronic brain disorders / S. H. Lin [et al.] // *Glia.* – 2015. – Vol. 63, № 7. – P. 1270-1284.
23. Effect of bilirubin on cytochrome c oxidase activity of mitochondria from mouse brain and liver / S. G. Malik [et al.] // *BMC Res. Notes.* – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 162.
24. Martich-Kriss, V. MR findings in kernicterus / V. Martich-Kriss, S. S. Kollias, W. S. Ball // *Am. J. Neuroradiol.* – 1995. – Vol. 16. – P. 819-821.
25. Bile acids decrease intracellular bilirubin levels in the cholestatic liver: implications for bile acid-mediated oxidative stress / L. Muchova et al. // *J. Cell Mol. Med.* – 2011. – Vol. 15, № 5. – P. 1156-1165.
26. 24-hydroxycholesterol is a substrate for hepatic cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A) / M. Norlin [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2000. – Vol. 41, № 10. – P. 1629-1639.
27. Bilirubin chemistry, ionization and solubilization by bile salts / J. D. Ostrow [et al.] // *Hepatology.* – 1984. – Vol. 4. – P. 38S-45S.
28. Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity / J. D. Ostrow [et al.] // *Trends Mol. Med.* – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 65-70.
29. New concepts in bilirubin encephalopathy / J. D. Ostrow [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 33, № 11. – P. 988-997.
30. Elevated levels of bilirubin and long-term exposure impair human brain microvascular endothelial cell integrity / I. Palmela [et al.] // *Curr. Neurovasc. Res.* – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 153-169.
31. Hydrophilic bile acids protect human blood-brain barrier endothelial cells from disruption by unconjugated bilirubin: an in vitro study / I. Palmela [et al.] // *Front. Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 80.
32. Oxidative stress – assassin behind the ischemic stroke / H. Pradeep [et al.] // *Folia Neuropathol.* – 2012. – Vol. 50, № 3. – P. 219-230.
33. Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms / M. Quinn [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2014. – Vol. 46, № 6. – P. 527-534.
34. Morphological changes of rat astrocytes induced by liver damage but not by manganese chloride exposure / S. Rivera-Mancia [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 243-255.
35. Bilirubin directly disrupts membrane lipid polarity and fluidity, protein order, and redox status in rat mitochondria / C. M. Rodrigues [et al.] // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 36. – P. 335-341.
36. Rose, J. Movement disorders due to bilirubin toxicity / J. Rose, R. Vassar // *Semin. Fetal Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 20-25.
37. Normal cortical regional cerebral blood flow justifies the normal neuropsychological performance in patients with cholestatic liver disease / M. Senzolo [et al.] // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2007. – Vol. 61, № 2. – P. 209-210.
38. Quantitative multivoxel ¹H MR spectroscopy of the brain in children with acute liver failure / P. E. Sijens [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2008. – Vol. 18, № 11. – P. 2601-2609.
39. Role of nuclear factor- κ B activation in bilirubin-induced rat hippocampal neuronal apoptosis and the effect of TAT-NBD intervention / S. Song [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 172-176.
40. Tan, L. Effects of high cholic acid on fetal brains of pregnant rats / L. Tan, Y. L. Ding // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2007. – Vol. 42, № 12. – P. 840-845.
41. Neuropathology of acute liver failure / K. K. Thumbaru [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2012. – Vol. 60, № 7. – P. 672-675.
42. Bile acids content in brain of common duct ligated rats / V. Tripodi [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2012. – Vol. 11, № 6. – P. 930-934.
43. Bilirubin selectively inhibits cytochrome c oxidase activity and induces apoptosis in immature cortical neurons: assessment of the protective effects of glycochenodeoxycholic acid / A. R. Vaz [et al.] // *J. Neurochem.* – 2010. – Vol. 112, № 1. – P. 56-65.
44. Selective vulnerability of rat brain regions to unconjugated bilirubin / A. R. Vaz [et al.] // *Mol. Cell Neurosci.* – 2011. – Vol. 48, № 1. – P. 82-93.
45. Vitek, L. Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects / L. Vitek, J. D. Ostrow // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15, № 25. – P. 2869-2883.
46. Blood-brain barrier permeability is markedly decreased in cholestasis in the rat / J. B. Wahler [et al.] // *Hepatology.* – 1993. – Vol. 17, № 6. – P. 1103-1108.
47. The pharmacological features of bilirubin: the question of the century / F. Zahir [et al.] // *Cell Mol. Biol. Lett.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 418-447.

Поступила: 06.04.2017

Принята к печати: 12.04.2017