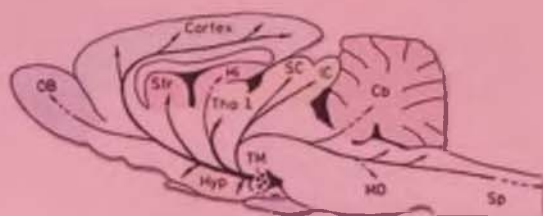


С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин

НАРУШЕНИЯ В МОЗГЕ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ



Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ЯНКИ КУПАЛЫ»

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин

**НАРУШЕНИЯ В МОЗГЕ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ
И ПУТИ КОРРЕКЦИИ**

Монография

Гродно
ГрГМУ
2016

УДК 612.822:616.36-008.811.4
ББК 2 28.706
Е601

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 2 от 22.01.2016 г.).

Авторы: зав. каф. зоологии и физиологии человека и животных,
УО «Гродненский государственный университет
имени Янки Купалы», канд. мед. наук, доц. С. В. Емельянчик;
зав. каф. гистологии, цитологии, эмбриологии УО «Гродненский
государственный медицинский университет», д-р биол. наук,
проф. С. М. Зиматкин.

Рецензенты: проф. каф. гистологии, цитологии, эмбриологии
УО «Гродненский государственный медицинский
университет», д-р биол. наук, проф. Я. Р. Мацюк;
зав. отделом биохимической фармакологии ГП «Институт
биохимии биологически активных соединений
НАН Беларуси», д-р биол. наук, проф. В. У. Буко.

Емельянчик, С. В.

Е601 Нарушения в мозге при холестазах и пути коррекции : монография
/ С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 224 с.
ISBN 978-985-558-673-0.

Монография посвящена изменениям нейронов разных отделов головного мозга (фронтальная, теменная кора, кора мозжечка и ядро E2 заднего гипоталамуса) при полном подпеченочном холестазах и последующем отведении жёлчи (хирургическая коррекция) или введении урсодезоксихолевой кислоты (метаболическая коррекция).

Книга предназначена для научных сотрудников, студентов, магистрантов, аспирантов, врачей, всех работающих в области гепатологии, нейробиологии, нейрогистологии, нейрофизиологии, неврологии и психиатрии.

УДК 612.822:616.36-008.811.4
ББК2 28.706

ISBN 978-985-558-673-0

© Емельянчик С. В.,
Зиматкин С. М., 2016
© ГрГМУ, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1 УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА: СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ В ОРГАНИЗМЕ.....	8
Глава 2 СТРУКТУРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ. ИХ КОРРЕКЦИЯ УДХК.....	45
Глава 3 СТРУКТУРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МОЗГЕ ПРИ НАРУЖНОМ ОТВЕДЕНИИ ЖЁЛЧИ С ЦЕЛЬЮ УСТРАНЕНИЯ ЖЁЛЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ.....	90
Глава 4 ХОЛЕСТАЗ И ОТВЕДЕНИЕ ЖЁЛЧИ: ПОСЛЕДСТВИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НА МОЗГ	118
Глава 5 К ПАТОГЕНЕЗУ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ГИБЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ И ПОТЕРЕ ЖЕЛЧИ ОРГАНИЗМОМ	145
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	160
ЛИТЕРАТУРА.....	190

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАТ	– аланинаминотрансфераза
АсАТ	– аспартатаминотрансфераза
ГБС	– гепатобилиарная система
Г-6-ФДГ	– глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа
ГлЭС	– гладкая эндоплазматическая сеть
ГрЭС	– гранулярная эндоплазматическая сеть
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
Ед.	– условная единица оптической плотности
ЖКБ	– жёлчнокаменная болезнь
КГ	– комплекс Гольджи
КФ	– кислая фосфатаза
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МАО Б	– моноаминоксидаза типа Б
НАДН-ДГ	– дегидрогеназа восстановленного НАД
НАДФН-ДГ	– дегидрогеназа восстановленного НАДФ
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СДГ	– сукцинатдегидрогеназа
ПБЦ	– первичный билиарный цирроз
Ув.	– увеличение
Усл. ед.	– условная единица для форм-фактора и фактора элонгации
УДХК	– урсодезоксихолевая кислота
ХДХК	– хенодезоксихолевая кислота
ТУДХК	– тауроурсодезоксихолевая кислота
ЦНС	– центральная нервная система
ЩФ	– щелочная фосфатаза
FTTC	– флюоресцеинизотиоцианат
IQR	– интерквартильный размах
Me	– медиана
n	– количество животных в эксперименте
PBS	– фосфатный буфер (pH=7,4) на солевом растворе (0,9% NaCl)
PBS-T	– PBS + Triton X-100

ПРЕДИСЛОВИЕ

В проведённых нами ранее экспериментальных исследованиях были обнаружены тяжёлые структурные и гистохимические нарушения нейронов разных отделов головного мозга, изложенные в монографии «Мозг при холестазе» (2011 г.). Настоящая книга посвящена поиску путей хирургической и метаболической коррекции выявленных нарушений. В ней представлен полный анализ мировой литературы по применению урсодезоксихолевой кислоты при разных заболеваниях, приведены сведения о последствиях отведения жёлчи с целью коррекции холестатических нарушений. В монографии представлен собственный обширный фактический материал, полученный авторами в учреждениях образования «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы», «Гродненский государственный медицинский университет» и межуниверситетской лаборатории «Биомед» на базе кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГрГМУ в ходе выполнения докторской диссертации С. В. Емельянчиком.

Выражаем искреннюю благодарность всем сотрудникам кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» за поддержку и помощь при проведении наших исследований; Е. Л. Красницкой – за помощь в исследовании биохимических показателей крови; ассистенту С. Л. Чирук – за помощь в проведении гистохимических исследований; доценту, канд. биол. наук Н. А. Чайковской – за консультации при проведении статистической обработки полученных данных.

*Доцент С. В. Емельянчик
Профессор С. М. Зиматкин*

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия антропогенная нагрузка вызывает рост заболеваний гепатобилиарной системы, в частности желчно-каменной болезни (Калинин и Хазанов, 2007). Поэтому в условиях возрастающего количества тяжелых последствий нарушения энтерогепатической циркуляции жёлчи, поиск методов их коррекции приобретает особую важность и актуальность.

Применяемая в хирургической практике при подпечёночном холестазе декомпрессия жёлчных путей, оказывая непосредственный положительный эффект (уменьшение гипербилирубинемии, улучшение состояния пациента), нередко приводит к развитию тяжёлых осложнений, включающих печеночную недостаточность, иногда с вовлечением в данный процесс почек (гепаторенальный синдром) и заканчивающихся в определенном проценте случаев летально. При резком снижении давления в системе *v. porta*, происходит нарушение микроциркуляции в печени и в конечном итоге наблюдается гибель гепатоцитов (Козырев, 2002; Малярчук и др., 2000). Это происходит на фоне гомеостатического разлада, вызванного хирургическим вмешательством, – чем сильнее стресс, тем более выражены нарушения метаболического постоянства внутренней среды организма (Суджян и Розанова, 1991).

При этом совершенно не изучены изменения в структурах головного мозга, которые могут приводить к нарушениям не только функций самого мозга, но и участвовать в развитии полиорганной недостаточности при отведении желчи на фоне подпечёночного холестаза. Установление отделов мозга, реагирующих на данный процесс, и глубины нарушений является проблемой общемедицинской, а решение её нейроморфологическими методами весьма актуально (Крыжановский, 2002). Поскольку научных работ в этом направлении нет, наше исследование призвано восполнить пробел в данной области знаний.

Мы попытались также корригировать вызванные холестазом нарушения в нейронах мозга препаратом

естественной третичной желчной кислоты, урсодезоксихолевой кислоты, широко используемой в настоящее время при самых разных заболеваниях практически всех систем и органов человеческого организма (Florkemeier, 2002).

В последние годы отмечен массовый интерес специалистов ряда областей биологии и медицины к препаратам урсодезоксихолевой кислоты, поэтому мы начнем книгу с аналитического обзора литературы о её роли в организме и использовании в клинической и экспериментальной практике.

Глава 1

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА: СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ В ОРГАНИЗМЕ

Урсодезоксихоловая кислота (ursodeoxycholic acid) впервые выделена из жёлчи черного медведя (Yutan), традиционно используемой в китайской народной медицине (Kitani et al., 1999). В химическом плане она представляет собой 3-альфа, 7-бета-гидрокси-5-бета-холановую кислоту (3 α , 7 β -dihydroxy-5 β -cholanic acid) или 7-бета-эпимер хенодезоксихоловой кислоты (7 β -epimer chenodeoxycholic acid). Относится к третичным гидрокси-гидрофильным жёлчным кислотам.

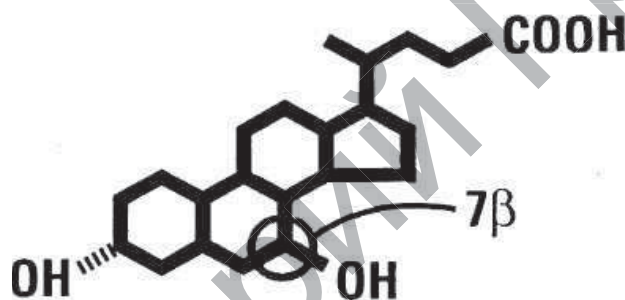


Рисунок 1.1. – Химическая формула урсодезоксихоловой кислоты

УДХК в организме человека составляет только 1% от общей массы жёлчных кислот (Florkemeier, 2002, p. 23). В 1975 г. японские ученые показали её действие на растворение жёлчных камней и с середины 80-х годов прошлого столетия данная жёлчная кислота стала широко использоваться для профилактики жёлчнокаменной болезни и орального литолизиса, в основном холестериновых жёлчных камней (Florkemeier, 2002, p. 74-75; Рыжанкова, 2004). С 1992 г. были предприняты попытки применения УДХК для лечения первичного билиарного цирроза, а с 1996 г. её стали использовать повсеместно для профилактики и лечения холестатических заболеваний печени: первичного склерозирующего холангита, хронического активного гепатита, кистозного фиброза, атрезии внутрипеченочных жёлчных путей; холестаза от парентерального питания; алкогольного поражения печени, острого гепатита, билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита, дискинезии жёлчевыводящих путей.

Роль УДХК, как установлено в последние десятилетия, весьма многогранна. Данная кислота взаимодействует с липофильными мембранами, подавляет патологические иммунные реакции в печени, снижает цитотоксическое действие токсичных липофильных жёлчных кислот, т. е. оказывает прямое гепатопротективное действие. УДХК уменьшает всасывание холестерина в кишечнике, тем самым снижая концентрацию его в жёлчи, подавляет его синтез в печени (Tinmouth et al., 2002; ред. статья, 2002 [Ursodeoxycholic acid:...]; Машковский, 2005, с. 530; Видаль, 2007, с. 943).

Эффективность. Эффективность применения УДХК при лечении жёлчнокаменной болезни составляет только 40%, что намного ниже, чем при использовании хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК). Однако ХДХК довольно токсична для человека и животных (крыс), что ограничивает ее применение (Konikoff, 2003). Вместе с тем, при применении в течение 6-12 месяцев УДХК (10-15 мг/кг/день) для литолиза конкрементов не более 10 мм, получен положительный результат у 70-80% пациентов (Florkemeier, 2002, p. 74). При лечении первичного билиарного цирроза данной кислотой у 20-30% пациентов достигается положительный результат: нормализуются все биохимические показатели внутрипеченочного холестаза (Dohmen et al., 2004). Происходит улучшение лабораторных показателей в 60-70% случаев; улучшение общего самочувствия – в 50%; уменьшение кожного зуда – в 30%; исчезновение кожного зуда – в 20% (Florkemeier, 2002, p. 37).

Установлено, что в резистентных случаях, когда не эффективна монотерапия УДХК, можно применять комбинированный метод (с безафибратом). Однако через 8 лет процент выживаемости идентичен в обеих группах, а уровни креатинина в сыворотке крови у таких пациентов значительно выше, чем при монотерапии (Hosonuma et al., 2015).

Токсичность. В культуре гепатоцитов крыс Sprague-Dawley при инкубации с разными концентрациями кислоты (10-100 мкмоль/л) и времени экспозиции (20, 30, 75 мин) не отмечено повреждения транспортных каналов, как апикальных, так и базолатеральных мембран. Не страдал при этом эпителий

жёлчных протоков (Benedetti et al., 1997). Установлено, что длительное применение УДХК в течение 6-8 недель не приводит к изменениям концентрации желчных кислот, холестерина, триглицеридов и активности ферментов печени в сыворотке крови здоровых собак (Deitz et al., 2015).

Некроз гепатоцитов в первичной культуре крыс линии Wistar происходит в присутствии УДХК и ее таурокоњуата при концентрации только свыше 400 мкг/мл (Danchenko, 2001).

Дозы. Терапевтические дозы для УДХК, используемые в клинической практике, определены в пределах 10-20 мг/кг/день, причем они используются практически при всех видах патологии ГБС. По данным D. Rost et al. (2004), дозы в 10-13 мг/кг/день считаются средними, 18-24 мг/кг/день – высокими. Хотя используются дозы и в 25-35 мг/кг/день, но это предельные дозы, когда токсический эффект ещё отсутствует (Roda et al., 2002). Согласно другим данным, терапевтическая доза УДХК для лечения разных заболеваний печени составляет 8-10 мг/кг/день (Eggert et al., 2014). Аналогичные дозы используют и в опытах на животных (Барабан и др., 2007).

Производство. В европейских странах в последнее время наряду с другими лекарственными препаратами, содержащими УДХК (Urso, Ursochol, Ursodiol и другими), широко используется препарат под названием Урсофальк (Ursofalk) производства Falk Pharma (Freiburg, Germany) (Nikolovska et al., 2000).

Эффекты УДХК в организме и клеточных культурах

УДХК и жёлчь. При однократном приеме *per os* УДХК в дозе 1000 мг здоровым добровольцам через 4 ч происходит увеличение объема жёлчного пузыря на $163 \pm 10\%$. При этом в крови концентрация данной жёлчной кислоты возрастала с $0,94 \pm 0,38$ до $10,51 \pm 1,36$ ммоль/л ($P < 0,001$) (Sailer et al., 1996).

Были исследованы эффекты УДХК и ее конъюгатов (тауро- и глико-) в экспериментальных моделях на крысах с фистулой общего жёлчного протока. При внутривенном введении этих кислот в дозе 0,3 или 0,6 мкмоль/мин/100г в течение двух часов показано усиление секреции всей суммы жёлчных кислот, холестерина, фосфолипидов, билирубина и Ca^{2+} . Увеличение количества бикарбоната в жёлчи происходило только после вве-

дения УДХК, но не ТУДХК и ГУДХК (Iwaki et al., 1998). Внутривенное введение (8 мкмоль/мин/кг) в течение одного часа крысам Sprague-Dawley разных жёлчных кислот показало, что ТХДХК и ХДХК вызывают внутрипеченочный холестаз и повреждение гепатоцитов, в жёлчи происходит снижение секреции всей суммы жёлчных кислот, при этом увеличивается активность ЛДГ и ЩФ. ТУДХК, ГУДХК, УДХК и ТХК имели прямо противоположный эффект: то есть обладали холеретическим действием. Наиболее эффективной оказалась ГУДХК, несколько менее – ТУДХК и УДХК, самая слабая – ТХК. Авторы связывают эти проявления с различными липофильными и мицеллярными свойствами данных кислот (Piazza et al., 2000). При аналогичной модели подобные эффекты УДХК определены в поджелудочном соке крыс: повышение количества жидкой части, увеличение количества бикарбонатов, снижение количество белка, холецистокинина и секретина (Miyasaka et al., 1992).

УДХК и ее таурокоњугат стимулируют выведение АТФ из изолированных гепатоцитов, а также из изолированной печени крыс Sprague-Dawley. При перфузии раствора АТФ через микродиссекцию долевых жёлчных протоков происходил выход Ca^{2+} из эпителия жёлчных путей. УДХК способствует выделению жёлчи через стимуляцию гепатоцитов, АТФ, вышедшая в жёлчь, стимулирует выход жидкой части и электролитов, и это идет через стимуляцию эпителия жёлчных каналов цитозольным Ca^{2+} . Авторы считают перспективным использование таких паракринных сигнальных путей для фармакологической коррекции патологических состояний печени (Nathanson et al., 2001).

УДХК, являясь сильным холеретиком, увеличивает объем секретлируемой жёлчи, богатой HCO_3^- (Alvaro et al., 1993). Подобные эффекты обнаружены также для фактора роста-1, инсулина и преднизолона. Это показано на крысах линии Sprague-Dawley после недельного парентерального введения вышеуказанных веществ (Mabuchi et al., 2003). Причем УДХК, являясь мощным агонистом гепатоклеточного Ca^{2+} , стимулирует выделение жёлчи и приток гепатоклеточного Ca^{2+} – процессы, которые при холестазе значительно снижены. Это происходит

через активацию кальцийзависимой α -протеинкиназы, что показано на изолированных гепатоцитах крыс Sprague-Dawley (Beuers et al., 1996).

УДХК, конъюгированная с таурином, выступает как промотор для стимулированного секретинном холереа у нормальных крыс (Úriz et al., 2011).

Жёлчные кислоты стимулируют рецепторы в портальной вене (v. porta) и внутрипеченочных жёлчных протоках, и тем самым вовлекаются в регуляцию миграционных моторных комплексов и активации системы энтерогепатической циркулирующей жёлчи (Kajiya et al., 1998; Fang et al., 2004).

Ваготомия. При даче УДХК гепатэктомизированным на 66% крысам Wistar, на 2 и 3 дни после операции, увеличивался митотический индекс в гепатоцитах, причем это происходило в дозозависимом диапазоне (0-25 мг/кг/день). Этот процесс блокировался печеночной, но не желудочной ваготомией. Авторы делают вывод, что печеночная ветвь вагуса (n. vagus) активируется эндогенными жёлчными кислотами и тем самым контролирует регенерацию печени. Причем ваготомия не затрагивала показатели сыворотки, отражающие функции печени и почек (Sakaguchi et Liu, 2002; Liu et al., 2002).

Исследовали **скорость всасывания** разных жёлчных кислот в кишечнике кролика. Показана роль активного транспорта жёлчных кислот в подвздошной кишке, тогда как в тощей преобладал пассивный транспорт. УДХК ингибирует всасывание жёлчных кислот на уровне облегченной, независимой от Na^+ диффузии в тощей кишке. Отсюда понятно, почему максимальное количество жёлчных кислот всасывается в подвздошной кишке (Aldini et al., 1992; 1996; 1996). Подобная картина наблюдается у крыс. Максимальное всасывание жёлчных кислот происходит в подвздошной кишке, однако УДХК одинаково хорошо поглощается как в подвздошной, так и в тощей кишке (Takikawa et al., 1997).

Сосуды. При введении в v. porta УДХК (10 мг/кг/мин) у частично (40 и 66%) гепатэктомизированных крыс Wistar происходит вазодилатация портальных сосудов – увеличивается венозное портальное давление и ток крови (Ohtake et al., 1996). УДХК и ее производные (HS1030, HS1068 и другие) блокируют

ангиогенез у зародышей курицы и телят. Авторы считают весьма перспективным использование антисосудистой деятельности данной кислоты в плане управления ростом некоторых опухолей (Suh et al., 1997). Показано, что дезоксихолат в препарате кольца аорты крыс Sprague-Dawley вызывает расслабление (возорелаксацию), а применение УДХК этот эффект аннулирует (Bomzon et Ljubuncic, 2001).

Кардиомиоциты. Исследуя изолированные кардиомиоциты (ритм, амплитуда сокращения, динамика кальция), взятые у 1-2-дневных крысят, показано, что таурохолат (0,3-4,5 мМ) способен вызывать аритмию. Преинкубация клеток в течение 16 ч УДХК (0,1 мМ) или дексаметазоном (80 или 800 нМ) предотвращала этот эффект полностью до концентрации таурохолата в 1 мМ (Gorelik et al., 2003).

УДХК и печень. Эта гидрофильная третичная жёлчная кислота благотворно влияет на печень через три механизма: защищает холангиоциты от цитотоксического действия гидрофобных жёлчных кислот, стимулирует гепатобилиарную секрецию и ингибирует апоптоз гепатоцитов. УДХК может модулировать экспрессию генов и предотвращать гибель печеночных клеток и холангиоцитов. Она способна взаимодействовать со стероидными (глюкокортикоидными) рецепторами ядра (Sola et al., 2006; Marzioni et al., 2006).

Терапевтический эффект УДХК зависит в основном от её концентрации в жёлчи, а не в сыворотке крови. Концентрация УДХК в жёлчи зависит от дозы урсофалька: при увеличении суточной дозы препарата соответственно увеличивается содержание УДХК в жёлчи. Максимальная концентрация УДХК в жёлчи отмечается при суточной дозе урсофалька 10-15 мг/кг. При дальнейшем увеличении дозы урсофалька концентрация УДХК в жёлчи не повышается (фаза «плато»). Около 50-70% от введенной дозы препарата выводится с жёлчью (Видаль, 2007, с. 943; Машковский, 2005, с. 530).

УДХК способствует регенерации печени после 70% гепатэктомии у крыс с перевязкой жёлчного протока, ослабляя

патологические изменения в печени и увеличивая печеночную мРНК экспрессию HGF (hepatocyte growth factor) и его Met-рецепторов (Xu et al., 2002). Однако данная жёлчная кислота не изменяет внепеченочные проявления заболеваний печени – зуд, утомляемость, остеопороз и стеаторею (Holtmeier and Leuschner, 2001).

УДХК нормализует содержание ЩФ и аминотрансфераз в сыворотке крови при первичном билиарном циррозе (Kowdley, 2000). Эта кислота содействует уменьшению клинических и лабораторных проявлений синдрома холестаза, повышает качество жизни пациентов, улучшает функциональное состояние печени и минерализацию костной ткани, уменьшает активность перекисного окисления липидов (Стародуб и др., 2005). Использование УДХК у новорожденных детей с синдромом холестаза приводит к большей нормализации клинικο-лабораторных показателей холестаза и отсутствию побочных эффектов по сравнению с другими жёлчегонными препаратами (Дягтерева и др., 2006).

У крыс Sprague-Dawley при введении 250 мг/день УДХК и ТУДХК изучали их гепатопротективное действие. Показано, что ТУДХК сильнее уменьшает количество гидрофобных жёлчных кислот (литохолата) в общем количестве жёлчи и увеличивает печеночную концентрацию УДХК. Авторы это объясняют тем, что происходит увеличение печеночной экстракции и уменьшение биотрансформации, но не возрастание всасывания амидных разновидностей жёлчных кислот (Rodrigues et al., 1995).

При изучении содержания липидов и состава жирных кислот в микросомах печени крыс Wistar, после *per os* приема УДХК и ТУДХК, показано, что происходит увеличение суммы липидов, за исключением эфиров холестерина. УДХК существенно увеличивала количество триглицеридов и фосфатидилэтаноламина и снижала соотношение холестерин/фосфолипиды и фосфатидилхолин/фосфатидилэтанол-амина. Авторы объясняют цитопротективное действие УДХК через её влияние на текучесть мембран (Ballentani et al., 1996).

УДХК в изолированных гепатоцитах хомяка мобилизует внутриклеточный свободный Ca^{2+} и активирует фосфоорилазу в

эффективной концентрации 188 и 9 мкМ, соответственно. УДХК и ТУДХК индуцировали транслокацию протеинкиназы-С от цитозоля к мембране и стимулировали фосфорилирование белка-субстрата (80 kDa) для протеинкиназы-С. Эти жёлчные кислоты ингибируют синтез глюкагон-индуцированного цАМФ на 45% через неспецифические рецепторы глюкагона. Кроме того, УДХК повышает уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в изолированных гепатоцитах (Bouscarel et al., 1993; 1995; 1996). Считают, что УДХК непосредственно затрагивает деятельность белков киназ: в том числе Ca^{2+} зависимых полифосфорилраз, фосфолипаз, зависимых от протеинкиназы-С (Caruano et al., 1997).

УДХК была апробирована для предотвращения гепатотоксического эффекта лекарственного препарата такрина, применяемого при болезни Альцгеймера. У пациентов спустя 105 дней, в течение которых применялся данный препарат совместно с УДХК (13 мг/кг/день), получен положительный результат: улучшились биохимические показатели печени (АлАТ и др.) (Salmon et al., 2001).

Некоторые авторы считают главным в защитных механизмах действия УДХК блокаду производства альфа-фактора некроза опухоли ($\text{TNF-}\alpha$), макрофагического белка-2 (MIP-2) и проникновения нейтрофилов в печень (Ishizaki et al., 2008). Другие авторы ведущим элементом механизма положительного действия кислоты отводят мембранному холестерину, поскольку давно известны его эффекты в стабилизации клеточных мембран. Ими показано, что уровни (количество) холестерина в мембране существенно уменьшало повреждающее действие солей дезоксихоловой кислоты на синтетические мембраны (Zhou et al., 2009).

УДХК и митохондрии печени. При инкубации с хенодезоксихолатом (ХДХ) митохондрий, выделенных из гепатоцитов крыс Wistar, показаны увеличенный выход глутаматдегидрогеназы, солюбилизация белка и фосфолипидов. УДХК и ее конъюгаты не повреждали митохондрий. Более того, преинкубация с ними в течение 20 мин. предотвращала их повреждения ХДХ. Добавление кальция (0,01мМ) усиливало разрушительный эффект ХДХ, однако действие смеси кальция (0,01мМ) и ХДХ (0,15-0,5мМ) полностью нивелировалось УДХК,

но не ее конъюгатами (Guldutuna et al., 1999).

В изолированных митохондриях гепатоцитов крыс Sprague-Dawley изучали окисление L-глутамата и сукцината. УДХК не изменяла митохондриальный окислительный метаболизм в пределах концентраций от 100 до 300 мкмоль/л. Причем в последней дозе он совместно с хенодезоксихолатом и литохолатом значительно усиливал их токсический эффект. Урсодезоксихолат (100 мкмоль/л) существенно уменьшал соединение хенодезоксихолата с митохондриальными мембранами. Для литохолата это уменьшение было статистически не значимо. Авторы делают вывод, что УДХК, но не таурокопюгат его, уменьшают токсичность липофильных жёлчных кислот через улучшение функций электронной транспортной цепи (Krahenbuhl et al., 1994). Кроме того, некоторые авторы считают, что позитивное действие УДХК связано с ее гидрофильными свойствами, которые защищают гидрофобные области митохондриальных мембран, уязвимых для продуктов свободно-радикальных реакций (Geetha et Parameswari, 2002).

Показано, что тауро-УДХК (TUDCA) блокирует запуск апоптоза митохондриями, но тормозит процессы дифференцировки стволовых нервных клеток. Кроме того, исследование ингибирования поглотителей митохондриальных активных форм кислорода (mtROS) и синтазы аденозинтрифосфата (АТФ) показало, что эффект данной кислоты зависит от mtROS и уровней АТФ регулирования (Xavier et al., 2014).

Несмотря на детальное и всестороннее изучение всех аспектов влияния УДХК в организме на разные процессы, до сих пор нет полной и ясной картины механизма её действия (Feldman et Martinez, 2009).

УДХК и ядро клетки

ДНК, гены, рецепторы. При изучении наследственных болезней, связанных с внутрипеченочным холестазом (прогрессивный семейный внутрипеченочный холестаз), были найдены дефекты в генах FIC1, Bsep (bile salt export pump) и MDR3, ответственных за проявление данного генотипа (Jasque-

min, 2000). Такое заболевание, как первичный склерозирующий холангит, обусловлено полиморфизмом генов, ответственных за эту болезнь, чем объясняется малая эффективность его лечения (Macfaul et Chapman, 2005).

Жёлчные кислоты могут активировать FXR рецептор (farnesoid X-activated receptor). Он относится к ядерным рецепторам, которые выступают как транскрипционные посредники, после активации которых они связывают ДНК и регулируют тем самым транскрипцию генов, что позволяет управлять (по принципу обратной связи) синтезом жёлчных кислот и их секрецией. Причем пути реализации для каждой жёлчной кислоты – индивидуальные (Lew et al., 2004). УДХК блокирует активацию FXR, производимую такими жёлчными кислотами как дезоксихолевая и хенодезоксихолевая, и тем самым противодействует индукции ими апоптоза (Howard et al., 2000). Кроме того, доказан эффект антиапоптозного действия УДХК путем удаления (инактивации) вызванных жёлчными кислотами активации фактора транскрипции AP-1 (Pusl et al., 2008).

УДХК активирует гены PXR (pregnane X receptor) и CYP3A4 (ответственных за метаболизм жёлчных ферментов) в первичной культуре гепатоцитов человека, тем самым оказывая гепатопротективное действие. В культуре гепатоцитов мышей инбредной линии BALB-C, показано, что повышенная концентрация жёлчных кислот приводит к разрегулированию отношения Bsep/SPGP (sister of P-glycoprotein), приводящего к утечке FXR. В результате, несмотря на компенсаторную активацию генов CYP3A и CYP2B, наступает активация комплекса генов PXR/SXR (steroid and xenobiotic receptor), обуславливая тем самым защитное действие (Schuetz et al., 2001).

Антихолестатический эффект УДХК связывают с гепатоцеллюлярным насосом Mrp2, который блокирует эффекты, зависящие от протеинкиназы-C (Wimmer et al., 2008).

В культуре гепатоцитов, а также клеток почки и кишечника мышей инбредной линии C57BL показана роль УДХК в стимуляции (эксперессии) связанного с АТФ кассетного транспортера (ATP-binding cassette транспортера), независимо от FXR рецептора, но от гена Bsep (bile salt export pump). Стимуляция генов Mrp3 в кишечнике и Mrp2 в почке данной жёлчной

кислотой, по мнению авторов, способствует терапевтическим эффектам УДХК в организме человека (Zollner et al., 2003).

Иммуномодулирующее и антиапоптозное действие УДХК объясняют ее взаимодействием с глюкокортикоидным ядерным рецептором в гепатоцитах человека, причем она выступает как неспецифический агент. При этом наблюдаются эффекты как при действии главного лиганда глюкокортикоидного рецептора – глюкокортикоидов (дексаметазона), а именно закрепление стероида на этом рецепторе, на ДНК, преобразование рецептора, ядерное перемещение и/или положительная или отрицательная трансактивация или транскрепрессия генов разных цитоплазматических белков, ответственных за существование (выживание) клетки (Bellentani, 2005). Подобная картина активации глюкокортикоидных рецепторов УДХК была обнаружена в первичной культуре гепатоцитов крыс (Weitzel et al., 2005). Причем УДХК увеличивает индуцированную глюкокортикоидами экспрессию гена тирозинаминотрансферазы в гепатоцитах культуры крыс, то есть обладает эффектом глюкокортикоидов (Mitsuyoshi et al., 1997).

УДХК в дозе 4 мг/кг/день в течение 10-15 дней оказывает эффект у пациентов с жёлчными камнями, на уровне экспрессии гена мРНК аполипопротеида А. Такое показано только для клеток печени, но не для эпителия жёлчного пузыря или сыворотки крови (Mendez-Sanchez et al., 2002). Экспрессия гена мРНК показана и для гистосовместимого комплекса класса 1 (histocompatibility complex class 1) в культуре клеток гепатомы человека (Hirano et al., 1996).

На первичной культуре гепатоцитов крыс Wistar показана роль УДХК в снижении синтеза ДНК в клетках, причем без существенного снижения их жизнеспособности (Martinez-Diez et al., 2000).

УДХК стимулирует гены, ответственные за производство холицистокинина и секретина в кишечнике крыс (Funakoshi et al., 1994).

Установлена роль микроРНК (miRNAs) и особенно miR-21 в процессах модуляции быстрого увеличения генов стимуляции размножения гепатоцитов при частичной резекции печени у крыс. При этом показана положительная роль УДХК (Castro et al, 2011).

На ДНК-содержащем вирусе (CV40) *in vitro* была продемонстрирована роль УДХК в разных дозах в ингибировании фрагментации ДНК топоизомеразой 1. Сделано заключение, что данная жёлчная кислота ингибирует некоторые молекулы, которые устанавливают вилки ответной реакции в процессе инициирования. С этим связаны цитотоксические эффекты некоторых веществ, а УДХК выступает здесь как антиапоптозный фактор (Kim et al., 1999).

Действие УДХК на процессы, возникающие в организме при патологических состояниях

Холелитиаз. С середины 80-х годов прошлого столетия УДХК используется как холеретическое средство и средство для растворения жёлчных камней, поскольку данная кислота малотоксична и является единственным разрешенным в клинике препаратом жёлчных кислот (Oo et Neuberger, 2004). У пациентов с ЖКБ при приеме ими ежедневно 750 мг УДХК в течение 10-12 дней в жёлчи жёлчного пузыря происходит уменьшение общего количества и везикулярной формы холестерина, снижается формирование кристаллов, вязкости и коэффициента седиментации (Fischer et al., 2004). Аналогичные положительные эффекты от применения УДХК при ЖКБ отмечены также и другими авторами (Sahlin, 1996; Pazzi et al., 1997; Lindenthal et al., 2002). У той же категории пациентов при приеме УДХК в дозе 750 мг/сутки в течение 2-3 недель установлено изменение химического состава пузырной жёлчи. В ней основной жёлчной кислотой становится УДХК – 43% от всех кислот, причем только 2% в неконъюгированной форме, 11% – в форме сульфатов и 87% – в форме амидатов (amidated). При этом в жёлчи количество литохолевой кислоты возрастало пропорционально УДХК, а холевой – уменьшалось при постоянном уровне дезоксихолевой кислоты и ХДХК. В сыворотке крови концентрация суммы жёлчных кислот возрастала с $5,4 \pm 1,1$ до $18,4 \pm 9,5$ ммоль/л, при этом происходило увеличение экскреции суммы жёлчных кислот с мочой: от $5,6 \pm 1,3$ до $13,1 \pm 7,9$ ммоль/г⁻¹ креатинина (контролем служили пациенты с ЖКБ без лечения УДХК) (Fischer et al., 1993).

При применении в течение года УДХК (15 мг/кг/день) проис-

ходило растворение камней – 40,9% случаев (Tuncer et al., 2012).

Показана эффективность лечения УДХК холестероза жёлчного пузыря, сочетающегося с холецистолитиазом в течение 7-9 месяцев. В 87% случаев имеет место полное или частичное растворение жёлчных камней и в 56,6% отмечен регресс холестериновых полипов (Ильченко и Орлова, 2003; 2004).

Роль УДХК в уменьшении солюбилизации холестерина жёлчи не оспаривается (Petroni et al., 2001; Woollett et al., 2003). Исследовано количество солюбилизированного холестерина в водных растворах солей жёлчных кислот. Наибольшая концентрация была для натрия урсодезоксихолата, затем – натрия холата, натрия хенодесоксихолата и более всего – для натрия дезоксихолата. Растворимость холестерина при температуре 308,2° К в растворах этих кислот также увеличивалась в том же порядке. Критическая мицелярная концентрация самого натрия дезоксихолата относительно роста мицелл напрямую зависела от местоположения ОН группы в положении С-7 и её ориентации (Matsuoka et al., 2002; 2002; Ninomiya et al., 2003). Однако о роли УДХК в обмене холестерина единого мнения нет. Так, одни авторы приводят убедительные данные, что УДХК не затрагивает поглощение в кишечнике и синтез холестерина в печени (Woollett et al., 2003; Sauter et al., 2004). Другие, наоборот, утверждают, что УДХК ингибирует синтез холестерина через сквален-синтазу или 4 α -деметилазу, и тем самым снижает его концентрацию в жёлчи (Miettinen et al., 1997; Petroni et al., 2001).

ХДХК способна растворять мембранные липиды и тем самым повышать способность воды проникать в плазматические мембраны. УДХК предотвращает данный эффект, выступая как ингибитор (даже в присутствии ХДХК) мицеллярной солюбилизации мембранных липидов. Стероидное ядро этой жёлчной кислоты связывается с аполярной областью (доменом) и конъюгирует с мембраной, тем самым стабилизирует мембранную структуру (Guldutuna et al., 1993; 1997). УДХК способна также уплотнять фосфолипидные мономолекулярные слои и мембраны клеток в культуре гепатоцитов (Fahey et al., 1995). Все эти явления способствуют предохранению канальцевых мембран гепатоцитов, эпителия жёлчных путей от токсического действия гидрофобных жёлчных кислот, повышенных при холестазе (Neuman, 1995).

Показана положительная роль магния тригидрата УДХК и хенодезоксихолевой кислоты в растворении камней желчного пузыря (Nyun et al., 2015).

Таким образом, УДХК является холеретиком, уменьшает процессы солюбилизации холестерина, способствует растворению жёлчных камней. Выступает как цитопротектор, предохраняя гепатоциты и холангиоциты от токсического действия токсичных жёлчных кислот. То есть, данная кислота хорошо себя зарекомендовала при лечении желчнокаменной болезни любой локализации, что хорошо отражено в обзоре (Portincasa et al., 2012).

Апоптоз. Рядом исследователей показано, что УДХК, как и ее конъюгаты (Rolo et al., 2004), обладает мощным антиапоптозным действием. Были установлены механизмы блокады УДХК фрагментации ядер гепатоцитов, вызванной дезоксихолевой кислотой, в культуре клеток печени крыс – на 80% (Rodrigues et al., 1999). Происходит блокировка фрагментации ДНК и расщепление поли (АДП-рибозы) полимеразы (poly (ADP-ribose) polymerase) (Park et al., 2004). Кроме того, УДХК выступает против апоптоза через дополнительные пути, вовлекая в процесс ядерные рецепторы GR и MR (как ключевые факторы в цепи E2F-1/Mdm-2/p53) для активации ядерных стероидных рецепторов (NSR), индуцируемых самой данной кислотой (Sola et al., 2004; Amaral et al., 2007; Amaral et al., 2009).

При явлениях холестаза, когда нарушается синтез жёлчных кислот или их экскреция, а также при подпеченочном блоке оттока жёлчи происходит накопление кислот в крови и в самих гепатоцитах. Когда этот избыток превышает вместимость связывающих белков, расположенных в цитозоле гепатоцитов, жёлчные кислоты повреждают митохондрии и тем самым запускают апоптоз и некроз. В митохондриях происходит деполяризация мембран, блокируется формирование транспортных каналов, снижается проницаемость мембран, усиливается выход цитохрома-С, причем это характерно как для культур клеток печени крыс, так и человека (Rodrigues et al., 1998; Rodrigues et al., 1999; Azzaroli et al., 2002; Rolo et al., 2004; Schoemaker et al., 2004). УДХК и ТУДХК могут предохранять гепатоциты от индуцированного Fas-

Л апоптоза, причем авторы считают, что действие кислот направлено прямо на мембраны митохондрий (Azzaroli et al., 2002).

УДХК блокирует активацию каспаз 3, 8, 9, 12, а также DEVD-специфических каспаз, имеющих значение для апоптоза гепатоцитов (Rodrigues et al., 1999; Sohn et al., 2003; Schoemaker et al., 2004). Причем УДХК и ТУДХК блокируют ядерный фактор карра В и внеклеточный сигнальный белок, активирующий митоз-киназу MAPK (mitogen-activated protein kinase) (Schoemaker et al., 2004). Это происходит (частично) через активацию глюкокортикоидного рецептора p65 (Miura et al., 2001).

В культуре клеток TG гепатомы человека показана роль УДХК в ингибировании процессов апоптоза, реализуемых через эндоплазматическую сеть (Sohn et al., 2003). Причем на первый план выступает именно апоптоз, так как прямое токсическое действие разных веществ, приводящее к некрозу гепатоцитов в клинической практике, встречается крайне редко (случаи отравлений химическими веществами – четыреххлористым углеродом и др.) (Rodrigues et al., 1998).

В культуре холангиоцитов линии Н69, взятой от человека, страдающего первичным билиарным циррозом, показана роль УДХК в блокировке апоптоза, вызванного каспазой-3 (Que et al., 1999). Имеют место данные, что УДХК выступает как антиапоптотический фактор при первичном билиарном циррозе (A. Lleo et al., 2010).

В культуре клеток гепатоцитов показан протективный антиапоптотический эффект от применения УДХК, через B1-integrin- и протеинкиназы А-зависимые механизмы (A. Sommerfeld et al., 2015). Установлено, что УДХК противодействует апоптозу остеобластов, вызванному билирубином (S. Ruiz-Gaspà et al., 2014).

Таким образом, УДХК обладает выраженным антиапоптотическим действием. Она снижает количество ионов кальция в клетке, тем самым блокирует выход цитохрома С из митохондрий, это в свою очередь не активирует каспазы и не запускает механизмы апоптоза.

Иммуномодуляция. При стимуляции в течение пяти суток культуры моноцитов, взятой из периферической крови здоровых людей, стафилококками (*staphylococcus aureus* Cowan 1) установ-

лены дозозависимые ингибирующие эффекты ХДХК и ее глико- и тауроконъюгатов на образование иммуноглобулина М (IgM), соответственно, на 62, 53 и 51%. УДХК оказывала несколько более слабый эффект – 45, 40 и 34%, соответственно. Ингибирующий эффект на образование иммуноглобулина G (IgG) был значительно слабее для ХДХК и УДХК, соответственно, на 23 и 12%. При этом образование иммуноглобулина А (IgA) вообще не менялось. Авторы делают вывод, что гидрофобные жёлчные кислоты понижают первичный гуморальный ответ организма сильнее, чем гидрофильные (Correia et al., 2001). УДХК и ее конъюгаты в культуре клеток моноцитов здоровых людей после митогенной стимуляции снижают производство интерлейкина-2 на 60% в дозозависимой прогрессии (5,25 и 50 мкмоль/л) (Lacaille et Paradis, 1993). Кроме того, уровни интерлейкина-2 нормализовались у людей с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) при лечении УДХК от 4 до 20 недель, что установлено *in vitro* в лимфоцитах периферической крови данных пациентов (Kurkschiev et al., 1993). УДХК в культуре лимфоцитов, взятой от той же категории пациентов, повышала деятельность Т-киллеров, при этом происходило снижение уровня простагландина E₂. Вместе с тем эта жёлчная кислота снижала уровни других гидрофобных кислот в сыворотке крови у пациентов с ПБЦ (Nishigaki et al., 1996).

В культуре клеток лимфоцитов китайского хомяка линии СНОpMTGR установлено, что УДХК подавляет секрецию интерлейкинов 2 и 4 (IL2, IL4), при этом активирует Т лимфоциты и продукцию иммуноглобулинов В лимфоцитами (Tanaka et al., 1996). Вместе с тем показано, что в культуре клеток имбредных мышей линии С3Н УДХК подавляет секрецию цитокинов и иммуноглобулинов лимфоцитами в печени, но не в периферической крови (Yoshikawa et al., 1998). Однако установлено, что УДХК не влияет на выход цитокинов из моноцитов человека и клеток Купфера у крыс при стимуляции их липополисахаридом (lipopolysaccharide) в культуре этих клеток (Bergamini et al., 1997).

Таким образом, УДХК и ее конъюгаты оказывают выраженный иммуномодулирующий эффект в экспериментальных моделях на животных, в культурах клеток человека и животных, у людей при заболеваниях, связанных с явлениями холестаза.

ПОЛ. Показана эффективность применения УДХК у пациентов при первичном билиарном циррозе (ПБЦ) в плане коррекции последствий окислительного стресса, вносящего свою лепту в патогенез данного заболевания (Komuro et al., 2004). УДХК наиболее эффективна против свободных радикалов Ft^{3+} и $\text{OH}\cdot$:

у пациентов с ПБЦ при лечении данным препаратом в плазме крови их количество значительно снижалось. Установлена терапевтическая концентрация УДХК в плазме и жёлчи, соответственно, – 0,09 и 29 мМ (Lapenna et al., 2002).

При перфузии ТХК, ДХК и УДХК (таурохолевой, дезоксихолевой) печени крыс линии Wistar определен еще один путь антиоксидантного действия УДХК. Эта кислота увеличивает активность фермента метионинаденозилтрансферазы, вовлеченного в биосинтез глутатиона, который, соответственно, также увеличивается в печени (глутатион эффективен при повреждающем действии ПОЛ) (Rodriguez-Ortigosa et al., 2002). Более того, показано положительное действие УДХК (10 и 100 мг/кг/день) у крыс при разных дозах внешнего гамма-облучения; подтвердив свои антиоксидантные свойства – существенное снижение в плазме супероксидных анионов и карбонил-содержащих продуктов ПОЛ (алканов, алкенов, алкадиенов и кетонов) (Buko et al., 2002).

Таким образом, УДХК обладает выраженными антиоксидантными свойствами.

Оксид азота (NO). Показано, что УДХК в пределах от 0,1-1000 мкМ ингибирует производство оксида азота в зависимости от возрастания концентрации УДХК в активизированных ЛПС макрофагах J774, взятых у пациентов с ПБЦ. Токсический эффект наблюдался в концентрациях от 250-1000 мкМ. Однако данная жёлчная кислота не оказывала никакого влияния на уже выделившийся оксид азота. Авторы делают вывод, что УДХК ингибирует синтез оксида азота через инактивацию мРНК синтазы оксида азота (Hattori et al., 1996). Аналогичный механизм установлен в ингибировании продукции изоформ синтазы оксида азота

В эпителии толстой кишки крыс. Эти эффекты показаны как в культуре клеток, так и в организме крыс (Invernizzi et al., 1997).

Применение УДХК при некоторых видах заболеваний и состояний

Первичный билиарный цирроз. Развивающийся при ПБЦ холестаз хорошо поддается коррекции УДХК. При этом, когда в сыворотке крови количество жёлчных кислот сильно увеличено, как следствие идет уменьшение образования органических анионов. В первичной культуре гепатоцитов крыс УДХК предотвращает эти эффекты и тем самым предохраняет от поступления в них (и не только) токсических веществ (билирубина) (Ishii et Wolkoff, 1994).

Конъюгаты УДХК могут уменьшать разрушительное действие токсичных жёлчных кислот (холевой кислоты) на богатые холестерином мембраны; это особо актуально в холестатической печени – в гепатоцитах каналикулярная мембрана богата холестерином. Однако это показано на искусственных образцах мембран, приготовленных из куриного яйца (Neuman et Bajaj, 1994).

Установлено, что УДХК предотвращает ухудшение функций печени при холестазе через восстановление транспортных систем гепатоцитов, а именно органических анион-транспортных полипептидов (Oatp 1, 2, 4) представленных в базолатеральной мембране гепатоцитов (Rost et al., 2003). Имеет место указание на замедление или даже остановку течения данного заболевания при начале его лечения на ранних стадиях (Thimme et al., 2004). Более того, показано улучшение гистологической картины печени при применении УДХК (15 мг/кг/день) в течение трех лет, и еще более эффективное применение совместно с глюкокортикоидом budesonid (6 мг/день): происходило уменьшение явлений фиброза на 25% и 70%, снижение явлений воспаления на 10% и 34%, соответственно (Rautiainen et al., 2005). Однако, по данным C. W. Chan et al., (2005), длительное применение УДХК (в среднем – 5,21-5,79 лет) не останавливает прогрессирование ПБЦ, а лишь улучшает биохимические показатели внутрипеченочного холестаза: снижает количество билирубина и ЩФ.

Поскольку УДХК – вещество многопланового действия, при первичном билиарном циррозе у человека, кроме положительного влияния на показатели печени, имеет место проявление целого

ряда благоприятных терапевтических моментов: улучшение абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта (Verma et al., 2002); проявление вазодилататорного эффекта коронарных сосудов (Sinisalo et al., 1999); предотвращение дегрануляции эозинофилов (Yamazaki et al., 1999); регулирование количества аполипопротеида Е (Corpechot et al., 2001); при этом УДХК не оказывает никакого влияния на появление аденом в толстом кишечнике (Serfaty et al., 2003). После четырех лет лечения УДХК (13-15 мг/кг/день) установлены меньший риск возникновения эзофагального варикозного расширения вен (Lindor et al., 1997) и *отсутствие увеличения* риска развития кожного зуда у такой категории пациентов (Голованова и Ильченко, 2004; Talwalkar et al., 2003).

Применение высоких доз УДХК (28-30 мг/кг/день) при первичном склерозирующем циррозе печени в течение шести лет значительно улучшало биохимические показатели крови (АсАТ и АлАТ); при этом выживаемость составила 63% против 37% в контрольной группе ($p < 0.01$) (Lindor et al., 2009).

УДХК предотвращает апоптоз в культуре нервных клеток крыс Wistar, вызванный неконъюгированным билирубином до 7%, в то время как холевая и хенодезоксихолева кислоты усугубляют это токсическое действие. Нейроны оказываются более чувствительными к действию непрямого билирубина, чем астроциты. Сильный защитный эффект УДХК проявляется одинаково как для нейронов, так и для астроцитов. Эта жёлчная кислота угнетает морфологические изменения ядра и фрагментацию ДНК (Silva et al., 2001). УДХК и её конъюгаты используют для предотвращения развития апоптоза нервных клеток, вызванного ишемией-реперфузией. При этом внутривенное введение тауро-конъюгата УДХК приводит к значительному повышению содержания УДХК в мозгу (Rodrigues et al., 2002).

Тауро-конъюгаты УДХК обладают нейропротективным действием при заболеваниях Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона, неврологических повреждений после острой ишемии или инсульта (Rodrigues et Steer, 2005). Имеются данные, что нормализация фермента щелочной фосфатазы может выступать как положительный прогностический тест при первичном билиарном склерозе. Этот эффект был еще более выражен в

группе людей с применением УДХК (Stanich et al., 2011).

УДХК способствует регенерации печени после 70% гепатэктомии у крыс с перевязкой жёлчного протока, ослабляя патологические изменения в печени и увеличивая печеночную мРНК

экспрессию HGF (hepatocyte growth factor) и его Met-рецепторов (Xu et al., 2002). Однако данная жёлчная кислота не изменяет внепеченочные проявления заболеваний печени — зуд, утомляемость, остеопороз и стеаторею (Holtmeier and Leuschner, 2001).

УДХК нормализует содержание ЩФ и аминотрансфераз в сыворотке крови при первичном билиарном циррозе и др. (Kowdley, 2000). Эта кислота содействует уменьшению клинических и лабораторных проявлений синдрома холестаза, повышает качество жизни пациентов, улучшает функциональное состояние печени и минерализацию костной ткани, уменьшает активность перекисного окисления липидов (Стародуб и др., 2005). Использование УДХК у новорожденных детей с синдромом холестаза приводит к большей нормализации клинико-лабораторных показателей холестаза и отсутствию побочных эффектов по сравнению с другими жёлчегонными препаратами (Дягтерева и др., 2006).

УДХК оказывает холеретическое действие и уменьшает образование токсичных жёлчных кислот (Roupon et al., 1994). Использование УДХК при лечении пациентов с хроническим вирусным гепатитом с синдромом внутрипеченочного холестаза в течение 4 недель приводит к выраженному снижению содержания общего билирубина, ГГТП и АлАТ. Снижение активности АсАТ и ЩФ менее значительное. Эти изменения связываются с прямым гепатопротективным действием, изменением пула жёлчных кислот, иммуномодулирующим и холеретическим эффектом (Рыжанкова, 2004). При алкогольном или диабетическом поражении печени УДХК проявляет также защитные свойства, оказывая антиоксидантное действие в печени, снижает активность супероксиддисмутаза и содержание продуктов перекисного окисления липидов. При этом снижается гидрофобность мембран. Предполагают, что антиоксидантное действие УДХК лежит

в основе ее гепатопротекторных свойств (Lukivskaya, 2001).

УДХК обладает мембраностабилизирующим и гепатопротективным действием, выражающимся в снижении активности АлАТ, ЩФ и уровня общего билирубина в крови. Лечение УДХК обеспечивает положительную динамику клинико-лабораторных показателей при остром вирусном гепатите разной этиологии (Жмуровская и др., 2004).

Применение высоких доз УДХК (28-30 мг/кг/день) в течение длительного времени (около пяти лет) для лечения первичного склерозирующего холангита приводило к улучшению показателей печеночных ферментов (АсАТ и АлАТ), но вместе с тем из-за снижения всасывания в кишечнике и, соответственно, усиления синтеза микрофлоры толстого кишечника авторы сделали предположение, что должно происходить накопление гепато-токсичной литохолевой кислоты. Однако через год не происходило повышения концентрации холевой (cholic acid), дезоксихолевой (deoxycholic acid) и хенодезоксихолевой (chenodeoxycholic acid) кислот (Sinakos et al., 2010).

Таким образом, применение УДХК в лечении первичного билиарного цирроза печени и первичного склерозирующего холангита в целом дает положительный эффект. Считается, что если после лечения данной кислотой в течение года уровень билирубина превышает однократный верхний уровень и щелочной фосфатазы – 2-кратный верхний уровень, – такие показатели являются неблагоприятными в плане 10-летней выживаемости данной группы пациентов (Sclair et al., 2015). Применение УДХК у пациентов с первичным билиарным циррозом и дислипидемиями оказывает настолько положительный эффект, что некоторые авторы выдвигают идею о закате эры стероидных гормонов в лечении данного вида аутоиммунных заболеваний (Licinio et al., 2015).

Таким образом, УДХК эффективно воздействует на проявление симптомов первичного билиарного цирроза.

Парентеральный внутripеченочный холестаз. В эксперименте на кроликах при полном парентеральном питании и назначении им УДХК (3 мг/кг/день) в течение 8 суток, показана положительная динамика в функциональных показателях печени.

Так, трансаминазы (АсАТ и АлАТ), ЩФ, общее количество билирубина, холестерина, триглицеридов и жёлчных кислот в сыворотке крови приходили к контрольным значениям через 2-3 суток. Спустя 8 суток гистологическая картина печени не отличалась от таковой в контроле. Авторы делают вывод, что данная жёлчная кислота активно регулирует энтерогепатическую циркуляцию жёлчных кислот и метаболизм липидов (Gunsar et al., 2002). На модели холестаза у новорожденных поросят при внутривенном введении УДХК (100 мкмоль/кг/день) в течение 3 недель установлено улучшение тока жёлчи, уменьшение количества билирубина в сыворотке и в печени таких животных (Duerksen et al., 1996).

У новорожденных детей при парентеральном питании УДХК дает положительный результат при лечении внутрипеченочного холестаза – происходит улучшение всех биохимических показателей (Chen et al., 2004), хотя у детей постарше (13,1±2,1 года) этот эффект не столь сильный (Narkiewicz et al., 1998). Вместе с тем у детей с первичным склерозирующим холангитом и внутрипеченочным холестазом отмечен высокий положительный результат (Scher et al., 1997).

Таким образом, УДХК эффективно устраняет последствия парентерального внутрипеченочного холестаза.

Онкология. В экспериментах на крысах инбредной линии F344 показано, что дезоксихолевая кислота способна вызывать полипы и опухоли в толстом отделе кишечника. УДХК уменьшает количество дезоксихолевой и холевой кислот в толстом отделе, что способствует защитному эффекту, а он осуществляется через протеинкиназу-С α , β 2 и γ -формы (Wali et al., 1995). Кроме того, одним из механизмов, препятствующих опухолевому росту, является сульфатирование урсодезоксихолата в положении С-7, что защищает от бактериальной деградации, ингибирует кишечное всасывание (Rodrigues et Sinicrope, 1995). Аналогичные защитные механизмы установлены для человека: цитотоксическое действие дезоксихолата, возможно, в некоторых случаях приводящее к малигнизации, ингибируется УДХК (Martinez et al., 1998; Gill et al., 2005). Кроме того, показана позитивная роль УДХК и ее производных (HS-1183, HS-1199 и HS-1200) в блокировке быстрого роста клеток РС-3 карциномы простаты человека, однако апоптоза

злокачественных клеток она не вызывала (Choi et al., 2003).

УДХК подавляет рост злокачественных клеток. Показан один из возможных механизмов действия УДХК на подавление роста злокачественных клеток: она поддерживает взаимодействие между мембранным рецептором EGFR и кавеолином-1

через медиацию супрессии активности MAP-киназы, что приводит к торможению роста клеток путем замедления митогенетической деятельности киназ тирозина через усиление деградации рецептора EGFR (Feldman and Martinez, 2009).

Показан один из возможных механизмов действия УДХК на подавление роста злокачественных клеток: она поддерживает взаимодействие между мембранным рецептором EGFR и кавеолином-1 через медиацию супрессии активности MAPkinase, что приводит к торможению роста клеток путем замедления митогенетической деятельности киназ тирозина через усиление деградации рецептора EGFR (Feldman and Martinez, 2009). Показано антиканцерогенное действие комплексов некоторых металлов (цинк, медь и никель) с УДХК (Dyakova et al., 2015). Отмечен антиканцерогенный эффект от применения УДХК, опосредованный через каспазы (Pang et al., 2015).

Применение УДХК у крыс на модели раковой кахексии (Yoshida hepatoma) показало положительный эффект для сохранения массы тканей (Tschirner et al., 2012).

Внутрипеченочный холестаз беременных.

Положительный результат лечения УДХК показан при внутрипеченочном холестазе беременных (в Великобритании такое имеет место в 0,7% всех беременностей). Родившихся младенцев наблюдали в течение трех месяцев: каких-либо психосоматических отклонений у них не отмечено. Внутрипеченочный холестаз беременных препятствует работе плацентарных транспортных систем жёлчных кислот. УДХК нормализует биохимические показатели при холестазе, уменьшает кожный зуд и восстанавливает способность плаценты в векторном перемещении жёлчных кислот (Palma et al., 1997; Serano et al., 1998; Howard et Murphy, 2003). Роль желчных кислот в механизмах зуда беременных, внутрипеченочного холестаза беременных и т. д. хорошо отражено в обзоре (Ambros-Rudolph et

al., 2011).

Беременность и ПБЦ. У беременных женщин с первичным билиарным циррозом установлена полная безопасность лечения УДХК для матери и плода (Invernizzi et al., 2000; Pouyon et al., 2005; Korkut et al., 2005).

Эмбриология. Установлено положительное влияние УДХК на ранние процессы развития куриного эмбриона. Сопоставление с таковыми результатами, полученными у женщин при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения, подтвердили позитивное влияние УДХК на процессы раннего развития зародышей человека (Nagy et al., 2015).

Гормональная контрацепция. На здоровых добровольцах показано, что УДХК не влияет на эффекты гормональной пероральной контрацепции (Baisini et al., 2004).

Атеросклероз. Имеют место указания на положительный эффект от применения УДХК при атеросклерозе у людей (Ozturk et al., 2015).

Преоны. Есть указания на положительный эффект от применения УДХК при прионных заболеваниях (Cortez et al., 2015).

Биомембраны. Исследовали цитотоксическое и цитопротективное действие кислот дезоксихолевой кислотой и УДХК, соответственно, на биомембранные модели. Показан положительный эффект УДХК в монослоях и в липосомах (Esteves et al., 2015).

CCl₄. При заправке крыс Wistar тетрахлоридом углерода (1,25 мл/кг), исследовали действие УДХК (25 мг/кг/день) на уровни билирубина. Показана существенная позитивная динамика: уже через 24 ч количество билирубина возвращалось к контрольным значениям ($3,13 \pm 0,13$ ммоль/л) (Kulcsar-gergely et al., 1997). Такие же эффекты имели место при хронической заправке животных CCl₄ (0,4 г/кг/день) в течение 5, 8 и 13 недель. Одновременная дача УДХК (25 мг/кг/день) предотвращала негативные последствия действия четыреххлористого углерода (Nava-Ocampo et al., 1997). Установлено положительное действие УДХК совместно с фосфатидилхолином при остром повреждении печени (заправка четыреххлористым углеводородом) (Chamulitrat, 2012). Вместе с тем имеют место указания, что при острых отравлениях CCl₄ применение УДХК неэффективно (Simko et al., 1994).

Этанол. Использовали применение УДХК в моделях на животных с дачей этанола (4 г/кг/день) в течение 30 дней и УДХК (40 мг/кг/день) в течение того же срока. Жёлчная кислота стабилизировала микросомальные мембраны клеток печени, предотвращала снижение жирных кислот и простагландина E_2 (Lukivskaya et al., 2001).

Другие состояния. В экспериментах на лабораторных животных (крысах) показано положительное действие УДХК при моделировании разных патологических состояний и заболеваний: условий ишемии-реперфузии печени (положительный эффект – улучшение биохимических показателей крови – связывают со стабилизацией мембран гепатоцитов (Hert et al., 2001; Nowak et al., 2005); стеатогепатита (Fan et al., 2002); неалкогольного печеночного стеатоза (Okan et al., 2002); внутрипеченочного лекарственного холестаза (этинилэстрадиолом) (Micheline et al., 2002); болезни Крона (Bemardes-Silva et al., 2004); энтеропатии, вызванной ибупрофеном (Lloyd-Still et al., 2001); аллоксанового диабета (Lukivskaya et al., 2004); при мышечной дистрофии Дюшенна (Miles et al., 2011); при пересадке сердца, уменьшая реакцию отторжения (Friman et al., 1992); при аутоиммунном гепатите у лиц японской национальности (Miyake et al., 2009); при пероксисомальных болезнях (Janzen et al., 2010).

УДХК зарекомендовала себя положительно при использовании в экспериментальных моделях болезней Гентингтона (Huntington) и Альцгеймера (Alzheimer). В последнее время установлена её эффективность при амиотрофическом боковом склерозе у людей. По количеству в цереброспинальной жидкости показано её дозозависимое прохождение ГЭБ (Parry et al., 2010). Однако, по данным других авторов, применение этой кислоты при лечении амиотрофного латерального склероза не выявило положительных результатов (Min Ju-Hong et al., 2012).

Показана положительная роль УДХК при обработке контактных глазных линз: данная кислота предотвращает селенотоксичность и катарактогенез, выступает как антиоксидант (Qi Hui-Ping et al., 2012). Эффекты действия УДХК при этом хорошо отражены в обзорной статье Roma et al. (2011).

Совместное применение. Получены положительные эффекты от применения УДХК совместно с α -интерфероном при вирусном гепатите В (Alagiozian-Angelova et al., 1998) и с иммуномодулятором suplatast tosilate при вирусном гепатите С (Matsuda et al., 2002).

Совместное применение УДХК и кортикостероидов более эффективно при лечении первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита (Rust et Beuers, 2005), УДХК и budesonide – при первичном билиарном склерозе (Hempfling et al., 2003), УДХК и правастатина (pravastatin) – при жёлчнокаменной болезни (Hillebrant et al., 2002).

Коррекция побочных явлений. Эффективное средство при акромегалии – octreotide, – в 13-60% вызывает образование холестеринавых жёлчных камней. Применение УДХК у такой категории пациентов приводит к значительному снижению данного процента (Hussaini et al., 1995).

Мужские половые гормоны (17 α -метилтестостерон) или анаболические стероиды (даназол) нередко вызывают возникновение внутрипеченочного холестаза. УДХК практически полностью устраняет этот побочный эффект (Alvaro et al., 1996; Mork et al., 1997).

Циклоспорин А, применяемый после пересадки сердца, вызывает внутрипеченочный холестаз, который полностью ликвидируется применением УДХК (Myara et al., 1996).

У пациентов со СПИДом (AIDS) данная жёлчная кислота нормализует работу печени, снижая явления холестаза (Castiella et al., 1997; Kurktschiev et al., 1999).

Эффективность УДХК установлена при лечении таких болезней, как саркоидоз (Alenezi et. al., 2005), аутоиммунный панкреатит (Oazaki, 2002), идиопатическая тромбоцитарная пурпура (Koike et al., 2003).

Нулевые эффекты. Были предприняты безуспешные попытки применения УДХК при целом ряде заболеваний: при вирусном гепатите С совместно с α -интерфероном (Senturk et al., 1997); для подавления роста и гибели *Helicobacter pylori*, как одного из агентов язвообразования (Bines et al., 1996); при чрескожном введении никотина совместно с данной жёлчной кислотой для лечения первичного склерозирующего холангита

(Vleggaar et al., 2001); при лечении жёлчнокаменной болезни (Gamba et al., 1997) и жировой мальабсорбции у детей (Ohkohchi et al., 1997); при лечении амиотрофного латерального склероза (Min Ju-Hong et al., 2012); при лечении последних стадий цирроза печени разного генеза. Тем не менее, применение УДХК все равно показано, так как после пересадки печени в течение 2-7 лет процент выживаемости пациентов выше, чем без применения данной жёлчной кислоты (Tinmouth et al., 2002).

Отрицательные эффекты. Лекарственные препараты с УДХК в основном хорошо переносятся пациентами. Имеют место единичные случаи отрицательных побочных реакций на применение данной жёлчной кислоты. Так, Nadir et al. (1995) приводят единственный случай острого панкреатита, вызванного УДХК, у пациентки с синдромом Alagilles, когда общий жёлчный проток и общий панкреатический проток были объединены. Описаны единичные случаи побочного эффекта при лечении последних стадий цирроза печени в основном со стороны желудочно-кишечного тракта: в виде диареи, болей в эпигастральной области, и реже – кожных высыпаний (ред. статья, 2002; Hempfling et al., 2003).

Применение УДХК в разные сроки экспериментального подпеченочного холестаза у животных

Чтобы изучить механизмы действия УДХК, применяют экспериментальные модели на животных, в основном крысах, используя лигирование общего жёлчного протока (ОЖП), создавая тем самым хронический холестаз, приводящий к вторичному билиарному циррозу. Это имеет место при ряде заболеваний, сопровождающихся у людей подпеченочным блоком жёлчных путей, что обусловлено в основном жёлчнокаменной болезнью (ЖКБ) и реже – другими недугами человека.

Эффекты от коррекции УДХК проявлений холестаза (по суткам) следующие.

Двое суток. При изучении культуры изолированных гепатоцитов, взятой у Сирийских золотистых хомячков через двое суток после перевязки общего жёлчного протока (ОЖП), показана роль цАМФ как стимулятора производства и секреции жёлчных кислот. При этом идет снижение до 40-50% синтеза

глюкагонстимулированной цАМФ, и это происходит через зависимый от протеинкиназы-С механизм (Matsuzaki et al., 1997). При добавлении УДХК в культуру клеток той же модели она препятствовала ингибированию цАМФ, имеющего место при холестазе, внося свою лепту в ранние защитные механизмы течения этого процесса (Bouscarel et al., 1998). После приема с пищей 0,2% УДХК в течение четырех недель крысам инбредной линии F344 производили частичное лигирование ОЖП, и через 48 ч исследовали структуру холангиоцитов. У животных, не получавших кислоты, происходила стимуляция гиперпластических процессов в этих клетках. После приема УДХК имело место еще большее усиление данного эффекта (Barone et al., 2004).

Трое суток. У морских свинок, в течение двух недель получавших УДХК, производили лигирование ОЖП, и через 3-е суток исследовали стенку жёлчного пузыря. Данная жёлчная кислота предотвращала повреждение мышц пузыря, имеющее место при холестазе. Авторы считают, что эти защитные эффекты связаны с ингибирующим действием УДХК на H_2O_2 , ПОЛ и простагландин E_2 – основными в механизме острого холецистита (Xiao et al., 2003).

Показана роль тауроурсодезоксихолевой кислоты (в дозе 0,1 микромоль/мин/100 г массы) в процессах активизации каналикулярного насоса Mdr2 как транспортной системы, регулирующей ток жёлчных кислот, независимой от жёлчных кислот, где, по мнению авторов, происходит инициация холестаза с ассоциацией белка актина цитоскелета и актина «обязательного» с белком радиксином (radixin) в гепатоцитах. Применение более высоких доз ТУДХК (0,4 микромоль/мин/100 г массы) приводило к замедлению тока жёлчи на 31% (Rost et al., 2008).

Семь суток. В ходе исследования крыс с перевязкой ОЖП в течение 7 суток и крыс с перевязкой ОЖП и употреблением ими УДХК в количестве 25 мг/кг/день в течение того же срока установлено, что данная жёлчная кислота предотвращает всасывание кишечного эндотоксина. Она стабилизирует клеточные мембраны и тем самым сохраняет целостность слизистой оболочки кишечника. При этом в сыворотке крови происходит снижение активности ферментов АлАТ, АсАТ, ЩФ и содержания билирубина (так, АлАТ снижается с $162,0 \pm 65,0$ до $77,3 \pm 28,0$ U/L). При

этом применение УДХК практически не оказывает влияния на выделительную функцию почек у холестатических крыс (Poo et al., 1995; Aldemir et al., 2003). При холестазах и введении УДХК и ТУДХК в течение недели в дозе 275 мкмоль/день крысам инбредной линии F344 установлена блокада роста холангиоцитов, что является положительным моментом. *In vivo* данный эффект связан с подавлением апикального транспорта жёлчных кислот в этих клетках. *In vitro* (в культуре холангиоцитов) УДХК и ТУДХК угнетают рост клеток и увеличивают секрецию межклеточного Ca^{2+} и протеинкиназы- C_α (Al-pini et al., 2002).

14 суток. При 14-суточном холестазе с одновременным приемом УДХК (15 мг/кг/день) и последующей резекцией 70% печени у крыс Wistar установлен стимулирующий эффект жёлчной кислоты на регенерацию печени. Авторы связывают это с экспрессией мРНК внутрипеченочного фактора роста гепатоцитов и его рецептора (Met гена) (Xu et al., 2002).

У крыс-самцов при перевязке общего желчного протока через 14 суток холестаза после совместного применения ретиноевой кислоты как лиганда ядерных рецепторов, модулирующих гомеостаз желчных солей, и УДХК, показано, что происходила редукция печеночного мессенджера РНК и/или белковая экспрессия преобразования: фактора роста ОI1 (growth factor ОI1 (Tgf-OI1), коллагена 1 а1 (Col1A1), матричной металлопротеиназы-2 (Mmp2), цитокератина 19 (cytokeratin 19), цитохрома Р-450 7A1 (Cyp7a1), фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 (He et al., 2011).

21 сутки. У крыс Sprague-Dawley с перевязанными ОЖП при приеме УДХК в количестве 100 мг/кг/день в течение 21-х суток исследовали дыхательный тест (аминопирин), порталное давление и гистологическую картину печени. Ни один из этих показателей не улучшался. Авторы делают вывод, что УДХК препятствует только поглощению токсичных эндогенных солей жёлчных кислот в подвздошной кишке (Zimmermann et al., 1992). Подобный эффект наблюдали у крыс той же линии с лигированными ОЖП и употреблением УДХК (2,5 г/кг/день) в течение трех недель. Улучшение биохимических

показателей печени, однако, не затрагивало клинической картины и гистологических параметров печени. При этом в жёлчи происходило увеличение количества кислот УДХ, β -мурихолевой и $\Delta 22\beta$ -мурихолевой. Причем на улучшение биохимических показателей более сильное действие имел 3β -эпимер УДХК (изоурсодезоксихолевая кислота): его эффективность составляла 93%, тогда как самой УДХК – 76% (Purucker et al., 2001). На аналогичной модели крыс той же линии показана положительная динамика холестатических биохимических показателей печени при применении УДХК – АсАТ, АлАТ и ЛДГ имели существенную тенденцию к снижению (Liu et al., 2003).

У крыс линии Wistar при перевязке ОЖП отмечены следующие эффекты УДХК. Она частично предотвращает уменьшение уровня печеночного и митохондриального глутатиона и его окисление, имеющее место при хроническом холестазе. Такое состояние снижает в гепатоцитах уровни γ -глутамилцистеинсинтетазы и мРНК γ -цистатиназы. Применение УДХК регулировало эти процессы и предотвращало увеличение производства перекисей митохондриями при холестазе. Имеющий место первичный апоптоз гепатоцитов запускался низкими уровнями митохондриального кардиолипина и мембранного потенциала. УДХК все эти эффекты устраняла, проявляя себя как мощный антиоксидантный фактор, защищая клетки печени при вторичном билиарном циррозе (Serviddio et al., 2004).

При 24-суточном холестазе и одновременной даче УДХК в дозах 5, 10, 15 мг/кг/день у крыс Sprague-Dawley отмечено дозозависимое антиоксидантное действие этой жёлчной кислоты в печени и сыворотке крови. Однако улучшения лабораторных параметров функции печени и ее гистоархитектоники не происходило (Ljubuncic et al., 2000).

28 суток. У крыс инбредной линии Strains 28-суточный холестаз и одновременный прием УДХК (25 мг/кг/день) в течение всего срока приводил к улучшению состояния некоторых параметров: снижалось портальное давление, увеличивался портальный ток крови и повышался сердечный индекс. При этом показатели сыворотки крови – АсАТ, АлАТ, ЩФ, сумма жёлчных кислот и индивидуальных – не отличались от аналогичных

контрольных значений (без приема УДХК) (Poo et al., 1992).

При холестазе в течение 28 суток в семенниках у крыс происходят: атрофия желез, уменьшение и деформация извитых семенных канальцев, утолщение перитубулярных границ, вакуолизация и дезорганизация сперматогониев, замедление их созревания. Это сопровождалось снижением иммунореактивности рецепторов андрогенов и ядерного антигена пролиферирующих клеток, а также снижением уровней тестостерона, лютеонизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови. Применение УДХК существенно уменьшало данные изменения – морфологические и иммуногистохимические показатели (Saad et al., 2014; Mahmoud, 2015).

30 суток. Показано, что у крыс Sprague-Dawley с перевязанными ОЖП и приемом УДХК (5 мг/день) в течение 30 суток происходит снижение холестатических биохимических показателей печени (АсАТ, АлАТ, ЩФ), а также общего билирубина и суммы жёлчных кислот. Уровни сывороточного холестерина остаются без изменений. Имеет место положительная динамика в гистологической структуре печени: здесь уменьшается количество дуктулярных клеток в перипортальных областях. Происходит увеличение (примерно в 3 раза) междольковых жёлчных протоков. Однако пролиферация клеток, выстилающих эти протоки, значительно снижается. Авторы объясняют это снижением УДХК раздражающего эффекта ХДХК и ЛХК (Frezza et al., 1993).

Таким образом, при подпеченочном холестазе происходит накопление жёлчных кислот в клетках печени, повреждение мембран митохондрий, и как следствие, – запуск процессов апоптоза и некроза. При этом активизируются процессы ПОЛ и т. д. (обзоры Makino и Tanaka, 1998; Palmeira и Rolo, 2004).

Эффективность применения УДХК для коррекции последствий подпеченочного холестаза у экспериментальных животных исследователями оценивается неоднозначно. Одни авторы указывают на положительное действие в плане нормализации биохимических холестатических показателей печени (Frezza et al., 1993; Poo et al., 1995; Aldemir et al., 2003; Liu

et al., 2003) и гистологической картины печени (Frezza et al., 1993). Другие показывают отсутствие улучшения как биохимических параметров (Poo et al., 1992; Ljubuncic et al., 2000), так и гистологической картины холестатической печени (Ljubuncic et al., 2000; Purucker et al., 2001).

Введение УДХК крысам с перевязкой общего жёлчного протока в течение 7 суток в дозе 25 мг/кг/день приводит к предотвращению поглощения кишечного эндотоксина. Наблюдается стабилизация клеточных мембран и тем самым сохранение целостности слизистой оболочки кишечника. При этом в сыворотке крови происходит снижение активности ферментов АлАТ, АсАТ, ЩФ и содержания билирубина (так, содержание АлАТ снижалась с $162,0 \pm 65,0$ до $77,3 \pm 28,0$ U/L). Вместе с тем, применение УДХК практически не оказывает влияния на выделительную функцию почек у холестатических животных (Poo et al., 1995; Aldemir et al., 2003).

У крыс линии Wistar при перевязке общего жёлчного протока в течение 21 суток и применении УДХК отмечается частичное предотвращение снижения печеночного и митохондриального глутатиона и его окисления, имеющее место при хроническом холестазе. Это приводит к снижению в гепатоцитах уровней γ -глутамилцистеинсинтетазы и мРНК γ -цистатиназы. Прием УДХК предотвращает увеличение образования перекисей митохондриями при холестазе. Появляющийся первичный апоптоз гепатоцитов запускается низкими уровнями митохондриального кардиолипина и мембранного потенциала. УДХК устраняет эти эффекты, проявляя себя как мощный антиоксидантный фактор, защищающий клетки печени при вторичном билиарном циррозе (Serviddio et al., 2004). При 24-суточном холестазе и одновременной даче УДХК в дозах 5, 10, 15 мг/кг/день у крыс линии Sprague-Dawley показано дозозависимое антиоксидантное действие этой жёлчной кислоты в печени и сыворотке крови.

Однако улучшения лабораторных параметров функции печени и ее гистоархитектоники не происходит (Ljubuncic et al., 2000).

Таким образом, антихолестатическое действие УДХК можно свести к основным процессам: мембранная защита гепатоцита, иммуномодулирующие эффекты, богатый бикарбонатами гипер-

холерез, апоптоз гепатоцитов и защита холангиоцитов от повреждающего действия жёлчных кислот (Festi et al., 2008).

Исследований по изучению коррекции УДХК последствий в динамике подпеченочного холестаза в структурах головного мозга не проводилось.

Влияние УДХК на мозг

В процессе применения необратимого ингибитора сукцинатдегидрогеназы 3-нитропропионовой кислоты были установлены явления апоптоза и некроза нервных клеток в стриатуме, что по нейрохимическим и анатомическим изменениям напоминало болезнь Гентингтона. При использовании культуры RN33В нервных клеток крысы произведена инкубация с 3-нитропропионовой кислотой и УДХК и ее тауро- и гликоконъюгатами. Показано, что ТУДХК в 80% случаев снижала апоптоз. При этом добавление в культуру циклоспорина А (сильного ингибитора проницаемости митохондриальных мембран) эффекта не давало. Все три вещества (УДХК, ТУДХК и ГУДХК) предотвращали митохондриальный выход цитохрома С. Авторы связывают это с угнетением DEVD-специфических каспаз и поли- (АДП-рибозы) полимеразы, то есть УДХК предотвращает апоптоз, вызываемый 3-нитропропионовой кислотой, ингибируя деполяризацию и разрушение митохондриальных мембран (Rodrigues et al., 2000; 2002).

Применение УДХК является перспективным в плане коррекции нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона), поскольку показан положительный эффект от ее применения на функции митохондрий нейронов, в том числе дофаминергических (Mortiboys et al., 2015).

Показана положительная роль УДХК при лечении бокового амиотрофического склероза, которых является смертельным нейродегенеративным заболеванием, поскольку поражает в основном двигательные нейроны. В нервных клетках, несущих мутацию G93A в человеческой супероксиддисмутазе-1 (hSOD1 (G93A)), происходит замедление нейродегенераторных изменений и продление жизни пациентов (Vaz et al., 2015).

Применение у крыс тауроурсодезоксихолевой кислоты

предотвращало развитие хронического стресса эндоплазматической сети в нейронах гипоталамуса. Подобные эффекты авторы связывают с блокадой фактора NF-κB в гипоталамусе (Purkayastha et al., 2011).

Показано, при действии глутамата на корковые нейроны крыс происходит значительный выброс цитохромов C и резкая активизация каспаз, являющихся факторами апоптоза. Применение тауроурсодезоксихолевой кислоты предотвращало подобные изменения. Данная кислота модулирует вызванный глутаматом апоптоз нейронов через фосфатидилинозитол 3-киназу (PI3K) сигнальный путь (Castro et al., 2004).

Важный вклад в процессы нейродегенерации при некоторых заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, приносят экспрессия NF-κB-зависимых генов, TNF-α (фактор некроза опухоли альфа), IL-1β (интерлейкин-1 бета) и синтаза оксида азота. Показан ингибирующий эффект УДХК в культуре микроглии линии клеток BV-2, на экспрессию NF-κB-зависимых генов при активации β-амилоидного белка. Причем при активации амилоидных белков β-42 происходило подавление амилоидных белков A-20. Авторы считают, что эти гены относятся к так называемым «защитным» генам в ответ на провоцирующие стимулы в активированной микроглии через NF-κB для реализации дегенеративных изменений. УДХК при этом играет роль в снижении образования провоцирующих цитокинов и синтазы оксида азота, именно через инактивацию NF-κB-зависимых генов.

Кроме того, амилоидный белок A-20 может ослаблять воспалительный эффект в микроглии и так же, как и УДХК, оказывать защитное действие при нейродегенерации (Joo et al., 2003; 2004). Липополисахарид не активизировал микроглию в присутствии УДХК, так как жёлчная кислота выступает здесь как иммуномодулятор. Показан длительный эффект данной кислоты на клетки глии (до 48 ч), что можно использовать, по мнению авторов, при коррекции хронических повреждений (болезней) нервных клеток (Joo et al., 2003).

УДХК зарекомендовала себя положительно при использовании в экспериментальных моделях болезней Гентингтона и

Альдгеймера. В последнее время установлена её эффективность при амиотрофическим боковом склерозе у людей. По количеству в цереброспинальной жидкости показана её дозозависимое прохождение ГЭБ (Parry et al., 2010).

При попытке коррекции нейродегенеративных изменений в экспериментальной модели спинно-мозжечковой атаксии 1 типа (болезнь Гентингтона) у трансгенных мышей линии R6/3 показано, что применение УДХК повышает уровень данной жёлчной кислоты в ткани мозга, однако улучшения состояния фенотипа (то есть проявления расстройств), а также снижения гибели клеток Пуркинье не происходит. Улучшение механизмов стабилизации митохондриальных мембран УДХК недостаточно, чтобы уменьшить дегенеративные эффекты белка атаксии 1 (Kaemmerer et al., 2001).

Имеются также указания на положительный эффект УДХК (применявшейся до 4-х лет) в дозе 15 мг/кг/день у пациентов с первичным билиарным циррозом. Отмечены увеличение срока жизни до трансплантации печени, профилактика остеопороза и недостатка жирорастворимых витаминов: у такой категории пациентов не наблюдали симптомов нейропатии (Szalay, 2001).

Роль неконъюгированного билирубина в гибели нервных клеток при желтухе новорожденных и синдроме Криглера-Найяра сводится к его прямому токсическому действию. Авторы показали, что УДХК предотвращает апоптоз в культуре нервных клеток крыс Wistar, вызванный неконъюгированным билирубином. УДХК уменьшала апоптоз до 7%, в то время как холевая и хенодзоксихолева кислоты (ХДХК) усугубляли токсическое действие неконъюгированного билирубина. Причем нейроны оказались более чувствительны, чем астроциты, к этому токсическому действию, в то время как сильный защитный эффект УДХК одинаков как для нейронов, так и для астроцитов; причем это явление связывают с антиоксидантными свойствами УДХК (Silva et al., 2001; Brito et al., 2008). Кроме того, неконъюгированный билирубин провоцировал выделение фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкина-1 бета (IL-1 β) астроцитами, а глико-УДХК и интерлейкин-10 предотвращали этот

эффект (Fernandes et al., 2007).

УДХК и ее производная глико-УДХК обладают антиапоптотическим, противовоспалительным и антиоксидантным свойством для нервных клеток, подвергшихся воздействию повышенных уровней неконъюгированного билирубина (UCB), а также при тяжелых формах желтухи. Положительный эффект достигается через блокировку каспазы-3 и выделения интерлейкина-6 при потере целостности ГЭБ от действия неконъюгированного билирубина (Palmela et al., 2015).

Таким образом, единичные научные данные указывают на положительное действие УДХК в культурах нервных клеток и у людей. Причем найденные эффекты и механизмы действия УДХК абсолютно идентичны таковым, подробно изученным в гепатоцитах. Однако системных, комплексных гистологических исследований, направленных на выяснение действия данной жёлчной кислоты на нейроны определённых отделов головного мозга крыс (фронтальной и теменной коры, коры мозжечка и гипоталамуса) при моделировании подпеченочного холестаза не проводилось.

Заключение

Таким образом, применение УДХК довольно эффективно при холестатических состояниях разного генеза, причем механизмы её действия идентичны как в организме животных, так и человека. УДХК – единственная жёлчная кислота, официально разрешенная для клинического применения, поскольку она абсолютно не токсична и может применяться длительно (годами). Она эффективна при некоторых патологических состояниях, не связанных с холестазом, но этот вопрос находится в стадии исследования. УДХК проявляет себя как вещество много-планового действия. Причем прямые эффекты выявляются на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Основные механизмы действия УДХК:

- выступает как сильный холеретик, препятствует образованию конкрементов: увеличивает секрецию жёлчи, снижает солубилизацию холестерина, увеличивает концентрацию Ca^{2+} ;

– повышает порог апоптоза в клетках печени и других видах клеток. Это достигается путем блокирования фрагментации ДНК и стабилизации митохондриальных мембран, а, возможно, частично, через эндоплазматическую сеть;

– обладает цитопротективным действием от гидрофобных жёлчных кислот;

– выступает как иммуномодулятор, способствуя образованию иммуноглобулинов IgM и IgG;

– проявляет себя как антиоксидант: блокирует окислительный стресс;

– снижает выработку токсичных жёлчных кислот, обратное их всасывание в подвздошной кишке, удаляя их из организма с калом;

– проявляет и другие положительные эффекты в организме животных и человека, которые находятся в процессе изучения.

Глава 2

СТРУКТУРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ. ИХ КОРРЕКЦИЯ УДХК

Опыты проведены на 30 беспородных белых крысах-самцах массой 200 ± 25 г. Опытным крысам проводили перевязку общего жёлчного протока на 3-5 мм ниже слияния долевых протоков двумя лигатурами с последующим пересечением между ними (20 крыс). Животным контрольной группы (10 крыс) выполняли ложную операцию. 10 опытными крысам с пищей давали УДХК (в виде препарата «Урсофальк») в дозе 50 мг/кг/сутки на протяжении 20 дней после операции. Полное потребление препарата строго контролировали. Затем животных всех групп в утренние часы (для синхронизации по времени), предварительно усыпив парами эфира. Извлекали головной мозг и кусочки фронтальной и теменной коры мозга, мозжечка и гипоталамуса фиксировали в жидкости Карнуа (для заключения в парафин), замораживали и хранили в жидком азоте (для дальнейшего гистоэнзиматического исследования).

Парафиновые срезы толщиной 7 мкм окрашивали: гематоксилином и эозином; по методу Ниссля; на выявление погибших нейронов по Викторову [Victorov et al., 2000] и на содержание РНК по Эйнарсону. Криостатные срезы толщиной 10 мкм (криостат Leica CM 1840, Германия) мозжечка обрабатывали общепринятыми гистохимическими методами на выявление активности ферментов: связанных с циклом Кребса – сукцинатдегидрогеназы (СДГ; КФ 1.3.99.1); с пентозофосфатным путем – дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата (Г-6-ФДГ; КФ 1.1.1.49); транспортом электронов – дегидрогеназы восстановленного НАД (НАДН-ДГ; КФ 1.6.99.3); гликолизом – лактатдегидрогеназы (ЛДГ; КФ 1.1.1.27). Для выявления кислой фосфатазы – маркерного фермента лизосом (КФ; КФ 3.1.3.2) – срезы предварительно фиксировали в 10% нейтральном формалине и обрабатывали по методу Gomori (все методы цитированы по

Э. Пирс, 1962).

При помощи микроскопа «Axioscop» с цифровой видеокамерой «Axio Cam MRc5» (Carl Zeiss, Германия) проводили визуальную оценку и микрофотографирование гистологических препаратов. В препаратах, окрашенных по методу Ниссля, во всех изучаемых отделах мозга проводили подсчёт числа нормальных и патологических форм нейронов (общее количество нейронов, среди них: нормохромных, гипохромных, гиперхромных не сморщенных, гиперхромных сморщенных, клеток-теней; а также количество глиальных клеток).

Морфометрию и цитофотометрию проводили с помощью программы компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США) при увеличении объектива микроскопа $\times 40$ раз и видеокамеры $\times 7$. На препаратах, окрашенных по методу Ниссля, измеряли минимальный и максимальный диаметр, периметр, площадь, объем, форм-фактор и фактор элонгации нейронов. Активность ферментов оценивали по оптической плотности цитоплазмы нейронов на максимуме поглощения окрашенного продукта реакции. В каждой экспериментальной группе оценивалось 150-200 нейронов.

Полученные результаты обрабатывали методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows. В описательной статистике для каждого показателя определяли значение медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR). Достоверными считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$ (Mann-Whitney U-test).

Результаты исследования показали, что в опыте с 20-суточным холестазом погибло 20,0% крыс (2 из 10) на 5-е и 14-е сутки. В группе экспериментальных животных с холестазом, которым вводили урсофальк, все животные выжили. Масса опытных животных уменьшалась на 16,7% по сравнению с контрольными и на 10,2% по сравнению с массой до операции. В группе холестаз+УДХК уменьшение массы составило 14,8% относительно контрольных крыс и 8,3% относительно их первоначальной массы.

Биохимические изменения в сыворотке крови. Холестаз

в течение 20 суток приводит к повышению содержания общего холестерина на 27,5% ($Z=2,78$; $p=0,005$), общего билирубина – на 58,7% ($Z=2,78$; $p=0,005$), выявляется прямой билирубин. Повышена активность ферментов АлАТ в 3,4 раза ($Z=3,24$; $p=0,001$), ЛДГ – на 20,7% ($Z=3,01$; $p=0,003$), ЩФ – на 18,3% ($Z=3,12$; $p=0,002$). Применение УДХК у животных с холестазом приводит к нормализации исследуемых показателей. Содержание холестерина и общего билирубина хотя несколько выше контрольных значений, но отличается статистически незначимо. При этом уровень непрямого билирубина снижается на 25,5% ($Z=2,29$; $p=0,022$). Содержание ферментов в сыворотке крови крыс с холестазом и введением урсофалька статистически достоверно не отличается от таковых показателей в контроле (приложение, таблица 1).

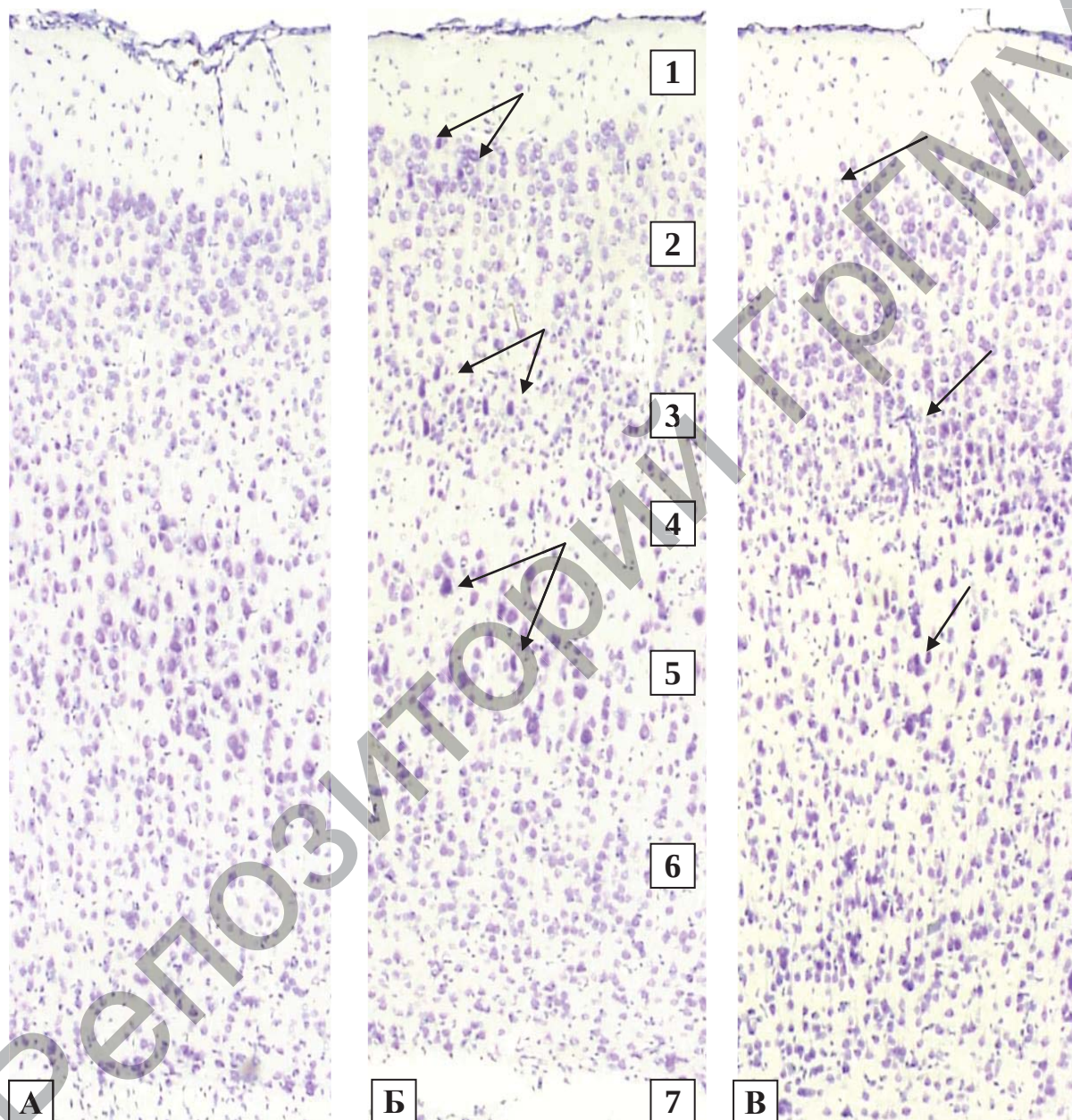
Структурные и гистохимические изменения в нейронах фронтальной коры головного мозга при холестазе в течение 20 суток и их коррекция УДХК

Результаты гистологического исследования. Проведенные изучения выявили некоторые структурные изменения нейронов и нейроглии во всех исследованных слоях. Определяются участки сморщенных нейронов, при применении УДХК их количество значительно меньше. Количество погибших нейронов также уменьшается при применении кислоты (рисунки 2.1-2.3).

Результаты морфометрического исследования. При холестазе малый радиус перикарионов нейронов 2-го слоя коры уменьшается на 6,4% ($Z=2,78$; $p=0,006$), а после коррекции – на 2,5% ($Z=0,57$; $p=0,568$) (не достоверно). Площадь перикарионов уменьшается при холестазе на 11,6% ($Z=2,66$; $p=0,008$) и на 8,2% ($Z=1,0$; $p=0,317$) при холестазе с коррекцией (не достоверно).

Морфометрические показатели ядер исследуемого слоя показали, что малый радиус уменьшается, соответственно, на 15,2% ($Z=3,24$; $p=0,001$) и 11,7% ($Z=3,0$; $p=0,003$) в группе с холестазом и с коррекцией, соответственно. Периметр ядер уменьшается на 10,8% ($Z=2,31$; $p=0,021$) при холестазе и на 4,1% ($Z=1,43$; $p=0,153$) при холестазе с коррекцией (не достоверно). Фактор элонгации увеличивается на 2,5% ($Z=-2,43$; $p=0,015$) при холестазе и 2,5% ($Z=-1,43$; $p=0,153$) в опыте с применением

УДХК (не достоверно). Площадь ядер статистически значимо уменьшается на 25,8% ($Z=2,89$; $p=0,004$) при одном холестазах и на 19,9% ($Z=3,0$; $p=0,003$) – при холестазах с введением УДХК. Объем ядер уменьшается на 29,2% ($Z=2,89$; $p=0,004$) в опыте без коррекции и на 25,4% ($Z=2,43$; $p=0,015$) с таковой (приложение, таблица 2).



1 – 1-й слой; 2 – 2-й слой; 3 – 3-й слой; 4 – 4-й слой; 5 – 5-й слой;
6 – 6-й слой; 7 – белое вещество

Рисунок 2.1. – Кора больших полушарий фронтальной доли головного мозга крыс – А (20 суток после ложной операции), появление во 2-м, 3-м и 5-м слоях темно-синих сморщенных нейронов в опыте – Б (20 суток холестаза) и несколько меньшее их количество

в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Ниссля.

Ув. 40. Цифровая микрофотография

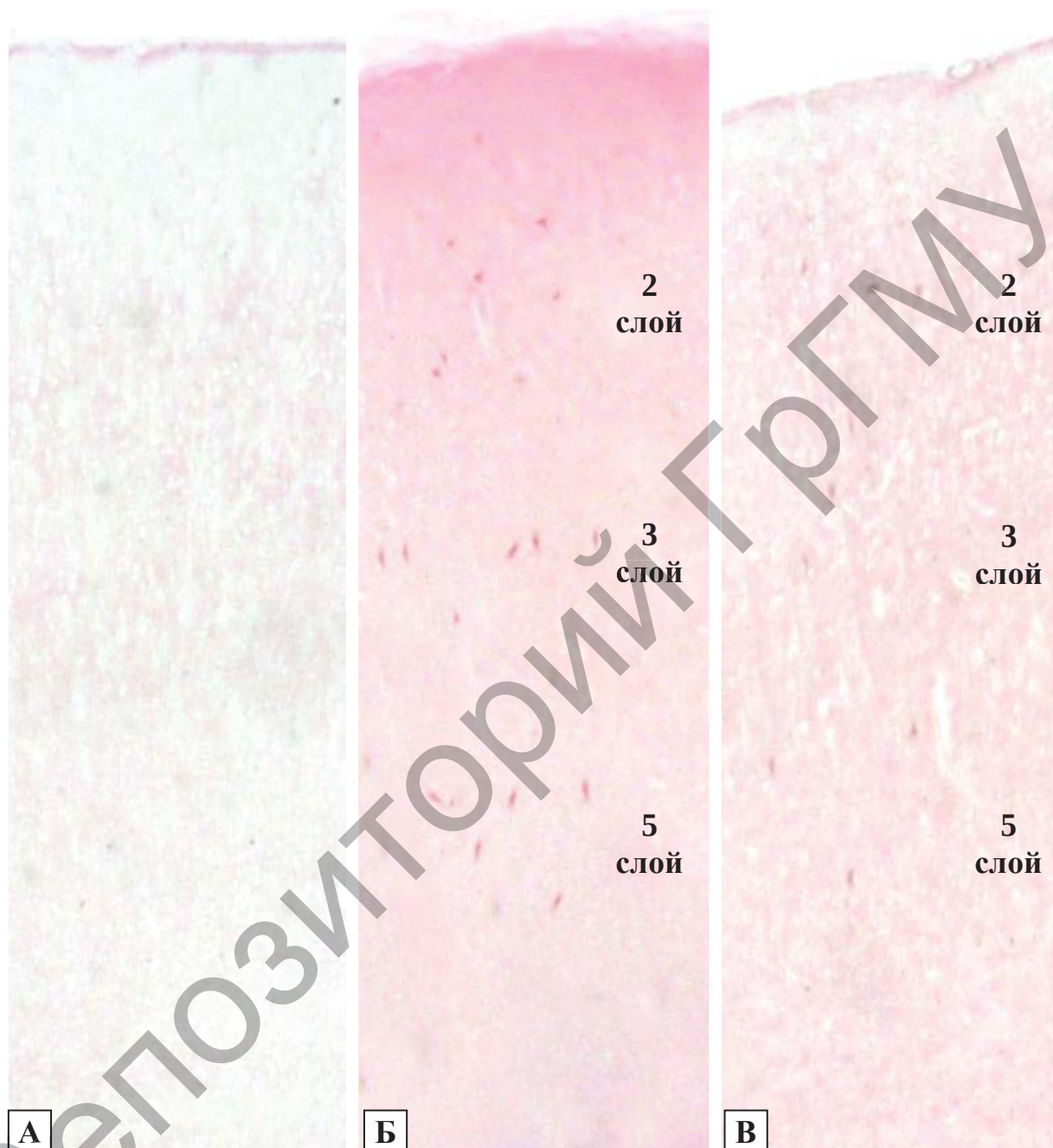


Рисунок 2.2. – Фронтальная кора головного мозга контрольных крыс – А (20 суток после ложной операции), погибшие нейроны бордового цвета в опыте – Б (20 суток холестаза) и меньшее количество их в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по методу Викторова.

Ув. 25. Цифровая микрофотография

Холестаз в течение 20 суток приводит к изменению изученных морфологических показателей в перикарионах *нейронов 3-го*

слоя фронтальной доли коры, как при одном только холестазах, так и холестазах с коррекцией УДХК. Большой радиус при холестазах возрастает на 0,96% ($Z=-0,69$; $p=0,487$) (не достоверно) и на 11,5% ($Z=-2,29$; $p=0,022$) после приема УДХК. Малый радиус уменьшается на 5,6% ($Z=2,31$; $p=0,02$) и 2,4% ($Z=0,86$; $p=0,391$) (не достоверно), соответственно, при одном холестазах и холестазах с коррекцией жёлчной кислотой. Периметр перикарионов возрастает при холестазах на 2,2% ($Z=-1,27$; $p=0,203$) (не достоверно) и 6,8% ($Z=-2,14$; $p=0,032$) после применения УДХК. Фактор элонгации увеличивается на 5,2% ($Z=-2,2$; $p=0,028$) и 12,2% ($Z=-2,86$; $p=0,004$) в опыте и опыте с применением жёлчной кислоты, соответственно. Форм-фактор уменьшается при холестазах на 6,6% ($Z=3,12$; $p=0,002$) и при приеме УДХК – на 8,8% ($Z=2,86$; $p=0,004$). Площадь перикарионов при этом уменьшается, объем же несколько увеличивается, что статистически не достоверно.

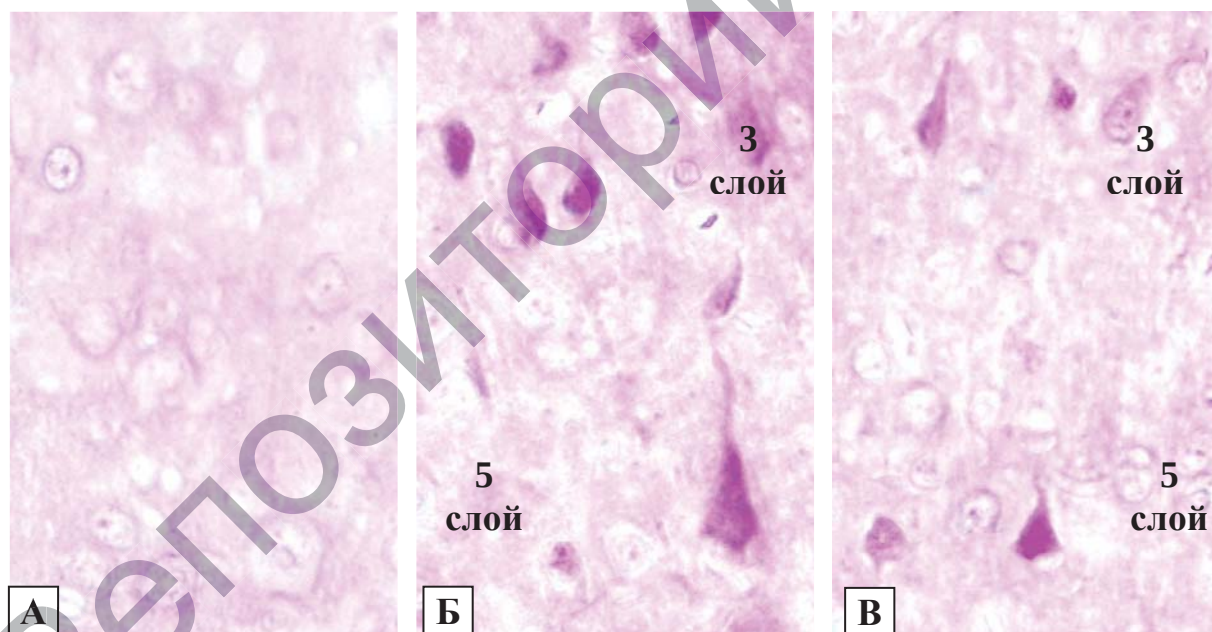


Рисунок 2.3. – Участок фронтальной коры головного мозга контрольных крыс – А (20 суток после ложной операции), погибшие нейроны бордового цвета в опыте – Б (20 суток холестаза) и меньшее количество их в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по методу Викторова.

Ув. 200. Цифровая микрофотография

Показатели ядер данного слоя фронтальной доли коры сле-

дующие. Большой радиус при холестазе уменьшается на 5,9% ($Z=1,5$; $p=0,133$) (не достоверно), а после применения УДХК имеет место увеличение на 2,9% ($Z=-0,29$; $p=0,775$) (не достоверно). Малый радиус уменьшается в обеих группах, соответственно, на 12,2% ($Z=2,2$; $p=0,028$) и 5,8% ($Z=0,43$; $p=0,668$) (не достоверно). Периметр при стазе уменьшается на 2,3% ($Z=1,04$; $p=0,298$) (не достоверно), а после коррекции УДХК он повышается на 1,8% ($Z=-0,43$; $p=0,668$) (не достоверно). Фактор элонгации увеличивается на 1,7% ($Z=-1,27$; $p=0,203$) (не достоверно) и 6,7% ($Z=-2,14$; $p=0,032$), соответственно, при холестазе и холестазе с применением жёлчной кислоты. Форм-фактор уменьшается на 9,0% ($Z=2,78$; $p=0,006$) при холестазе и на 6,7% ($Z=2,29$; $p=0,022$) – при приеме УДХК. Площадь уменьшается на 21,6% ($Z=2,55$; $p=0,01$) при одном стазе и только на 4,5% ($Z=-0,14$; $p=0,886$) (не достоверно) – при коррекции. При холестазе объем уменьшается на 31,5% ($Z=2,55$; $p=0,01$), а при применении УДХК – только на 7,5% ($Z=-0,14$; $p=0,886$) (не достоверно) (приложение, таблица 3).

В перикарионах *нейронов 5-го слоя* фронтальной коры головного мозга холестаз в течение двадцати суток приводит к уменьшению большого радиуса на 12,7% ($Z=2,31$; $p=0,02$), коррекция последствий УДХК этот показатель уменьшает на 10,7% ($Z=3,0$; $p=0,003$). Малый радиус при холестазе уменьшается на 8,5% ($Z=1,04$; $p=0,298$) (не достоверно), а при приеме жёлчной кислоты происходит увеличение его на 7,8% ($Z=-2,14$; $p=0,032$). Периметр при этом уменьшается на 4,1% ($Z=1,39$; $p=0,165$) (не достоверно) и 4,0% ($Z=2,43$; $p=0,015$), соответственно, в группе с холестазом и с холестазом и коррекцией. Фактор элонгации при холестазе увеличивается на 17,6% ($Z=2,2$; $p=0,028$), тогда как употребление УДХК приводит к уменьшению его на 16,9% ($Z=2,71$; $p=0,007$). Форм-фактор при одном холестазе не меняется и возрастает на 5,9% ($Z=-2,14$; $p=0,032$) при холестазе с коррекцией УДХК. Площадь перикарионов в 1-й группе животных уменьшается на 12,9% ($Z=3,12$; $p=0,002$), тогда как во 2-й (прием УДХК) только на 0,32% ($Z=0,57$; $p=0,568$) (не достоверно). Объем перикарионов при холестазе уменьшается на 7,9% ($Z=1,04$; $p=0,298$) (не достоверно) и на 4,6% ($Z=1,57$; $p=0,116$)

(не достоверно) после холестаза и приеме жёлчной кислоты.

Ядра данного вида клеток при холестазе имеют некоторые статистически не достоверные колебания показателей, за исключением площади ядер – уменьшаются, соответственно, на 21,0% ($Z=2,08$; $p=0,037$) и 12,0% ($Z=2,0$; $p=0,046$) при холестазе и при холестазе с приемом УДХК, соответственно. Объем ядер при этом уменьшается на 14,2% ($Z=2,43$; $p=0,015$) при стазе и на 19,2% ($Z=2,0$; $p=0,046$) – в группе с коррекцией (приложение, таблица 4).

Результаты гистохимического исследования.

Проведенное исследование показало, что 20-суточный холестаз вызывает изменения активности ферментов во всех изучаемых слоях фронтальной коры больших полушарий головного мозга. Коррекция наблюдаемых явлений приемом УДХК улучшает состояние нейронов, однако полного возврата показателей к исходным, контрольным не наблюдается (приложение, таблица 5).

Активность СДГ снижается во 2-м слое клеток на 21,0% ($Z=3,24$; $p=0,001$) в опыте, и на 1,9% ($Z=1,43$; $p=0,153$) – в опыте с приемом урсофалька. В 3-м слое клеток при холестазе падение активности составляет 26,0% ($Z=3,24$; $p=0,001$), а в группе с коррекцией только 9,7% ($Z=2,0$; $p=0,046$). В 5-м слое картина аналогичная: при холестазе снижение активности на 32,7% ($Z=3,24$; $p=0,001$), а с коррекцией – 13,6% ($Z=3,0$; $p=0,003$) (рисунки 2.4-2.6).

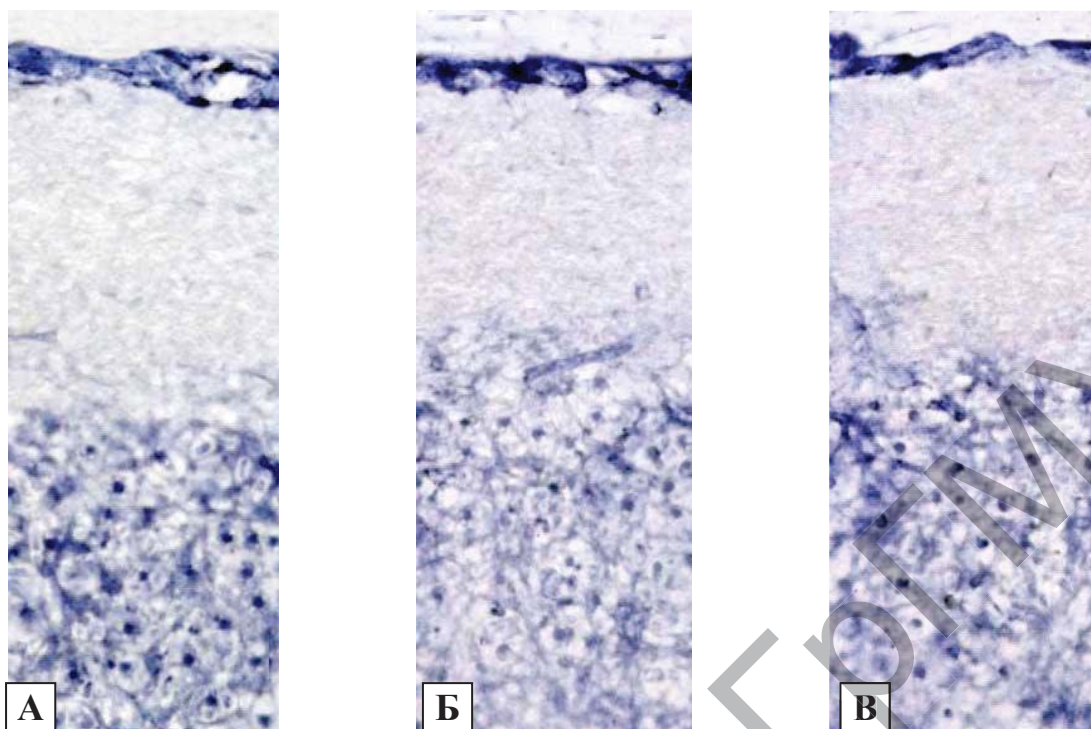


Рисунок 2.4. – Активность СДГ в нейронах 2-го слоя фронтальной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Нахласу и др.

Ув. 100. Цифровая микрофотография

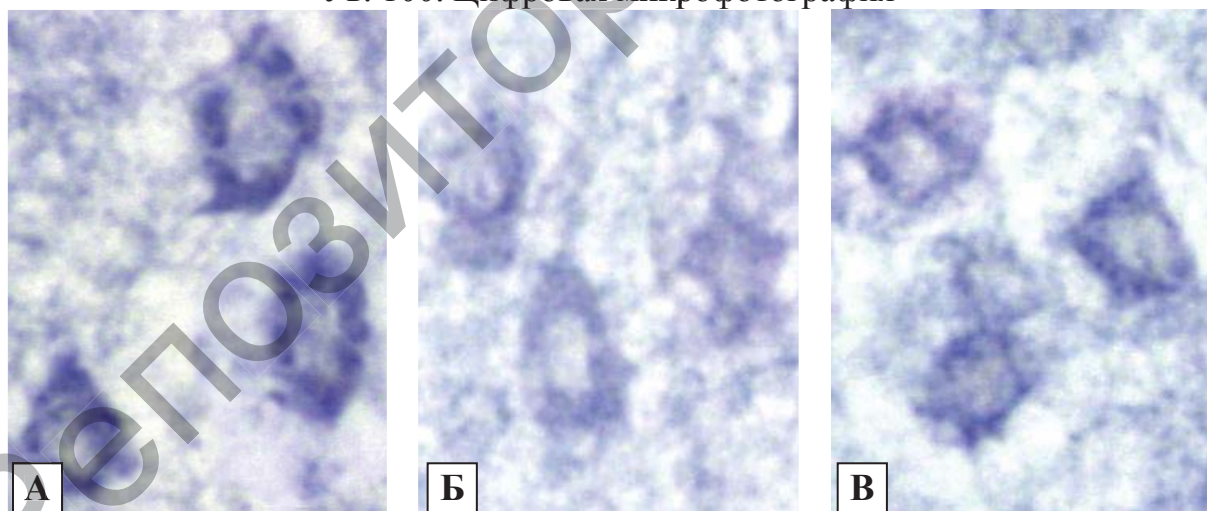


Рисунок 2.5. – Активность СДГ в нейронах 3-го слоя фронтальной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Нахласу и др.

Ув. 600. Цифровая микрофотография

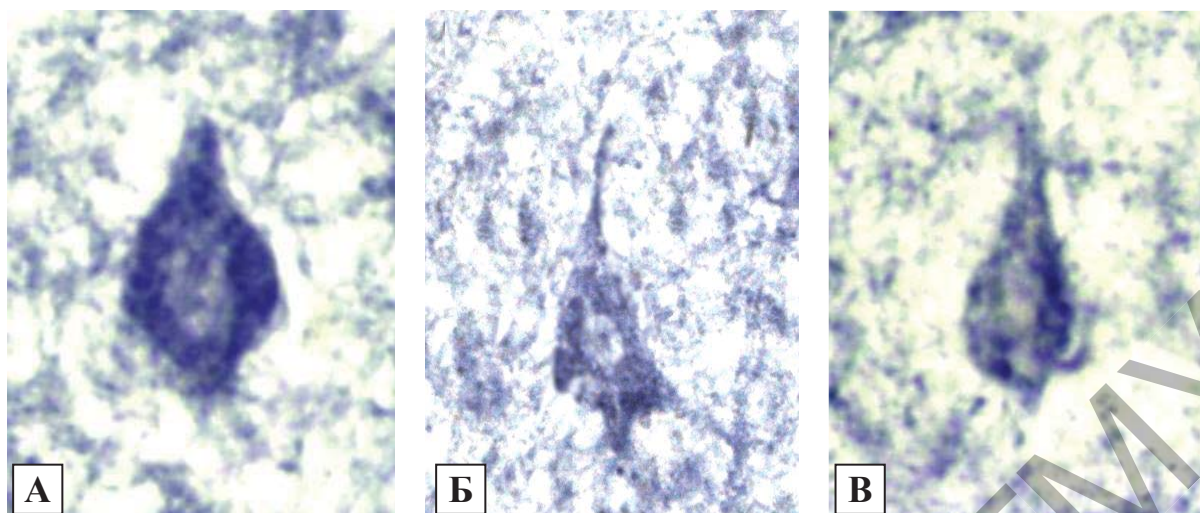


Рисунок 2.6. – Активность СДГ в нейронах 5-го слоя фронтальной коры мозга крыс в контроле: А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте; Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте; В (20 суток холестаза и прием УДХК).
Окраска по Нахласу и др. Ув. 600. Цифровая микрофотография

Активность НАДН-ДГ в клетках 2-го слоя коры лобной доли при холестазах снижается на 19,1% ($Z=2,31$; $p=0,02$) и повышается на 3,8% ($Z=-0,86$; $p=0,391$) при коррекции. В 3-м слое падение активности фермента после холестаза происходит на 13,8% ($Z=3,0$; $p=0,003$), в группе с дачей урсофалька – на 4,0% ($Z=2,29$; $p=0,022$). В 5-м слое активность изученного фермента склонна к уменьшению: так, в группе с одним холестазом она составляет 13,3% ($Z=3,24$; $p=0,001$), с холестазом с коррекцией – 7,0% ($Z=1,71$; $p=0,087$) (рисунок 2.7).

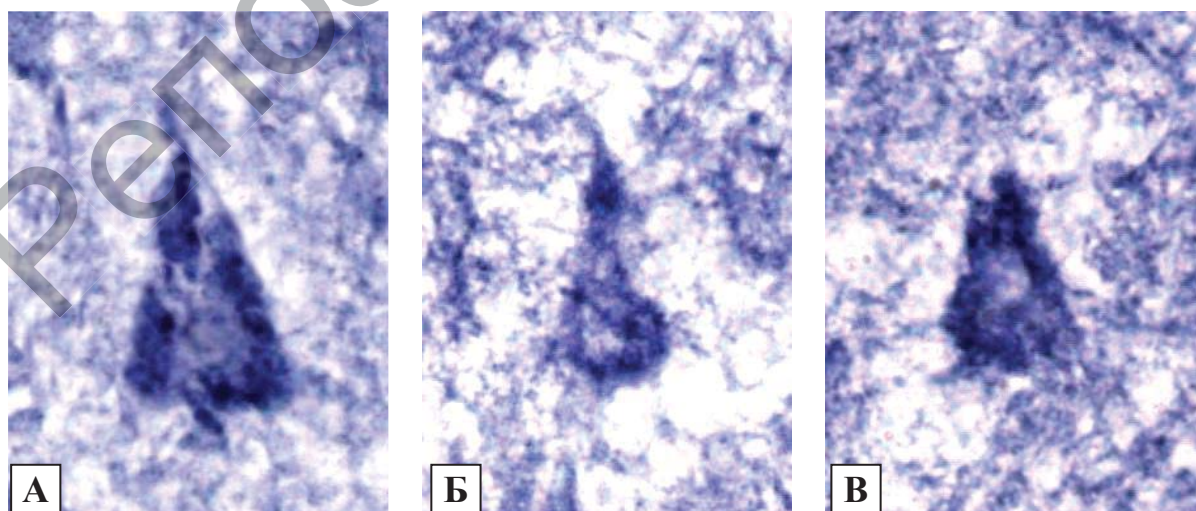


Рисунок 2.7. – Активность НАДН-ДГ в нейронах 5-го слоя фронтальной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Нахласу, Уокеру, Зелигману. Ув. 1000.

Цифровая микрофотография

Активность Г-6-Ф-ДГ при 20-суточном холестазе в клетках 2-го слоя снижается на 18,5% ($Z=1,39$; $p=0,165$), при коррекции – на 9,3% ($Z=1,14$; $p=0,253$) (по сравнению с контролем).

В клетках 3-го слоя изменения более существенные: здесь при холестазе снижение происходит на 35,0% ($Z=3,0$; $p=0,003$), коррекция несколько замедляет процесс снижения и падение – только на 26,0% ($Z=1,86$; $p=0,063$). В клетках 5-го слоя картина идентичная: при холестазе падение активности составляет 32,0% ($Z=3,24$; $p=0,001$), а при приеме жёлчной кислоты только на 15,6% ($Z=3,0$; $p=0,003$) (рисунки 2.8; 2.9).

Маркерный фермент лизосом – *КФ* – имеет тенденцию к повышению во 2-м слое на 55,4% ($Z=-3,0$; $p=0,003$) и в группе с приемом урсофалька – на 39,9% ($Z=-2,14$; $p=0,032$). Идентичная картина в 3-м слое: повышение активности составляет 41,8% ($Z=-2,55$; $p=0,01$) и 27,6% ($Z=-2,14$; $p=0,032$), соответственно, в группе с коррекцией и без таковой. В 5-м слое клеток повышение не столь высокое и составляет 27,1% ($Z=-1,39$; $p=0,165$) для холестаза и 22,1% ($Z=-2,14$; $p=0,032$) для холестаза с коррекцией (рисунок 2.10).

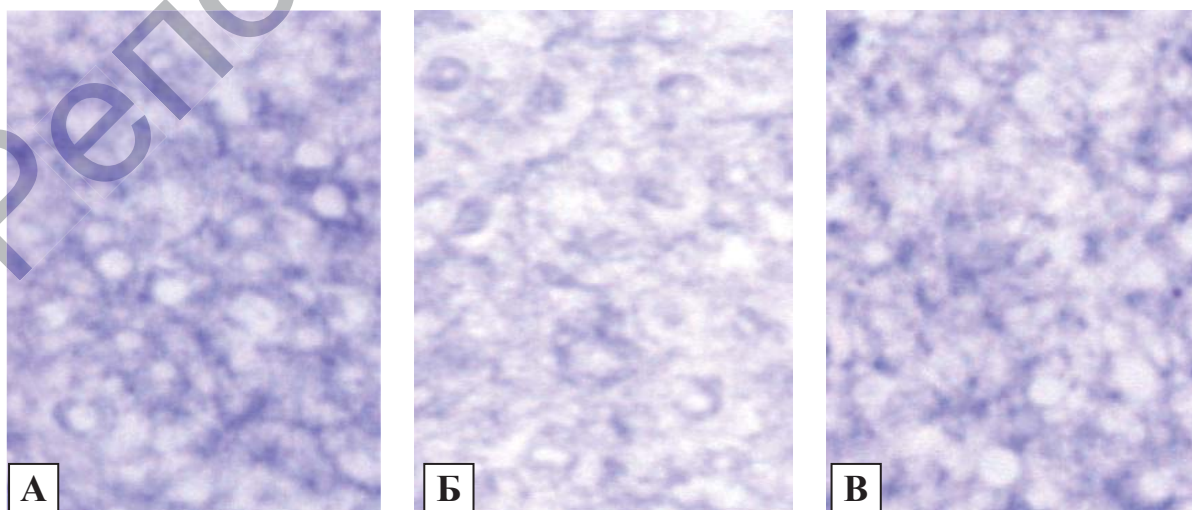


Рисунок 2.8. – Активность Г-6-ФДГ в нейронах 2-го слоя фронтальной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Ув. 400. Цифровая микрофотография

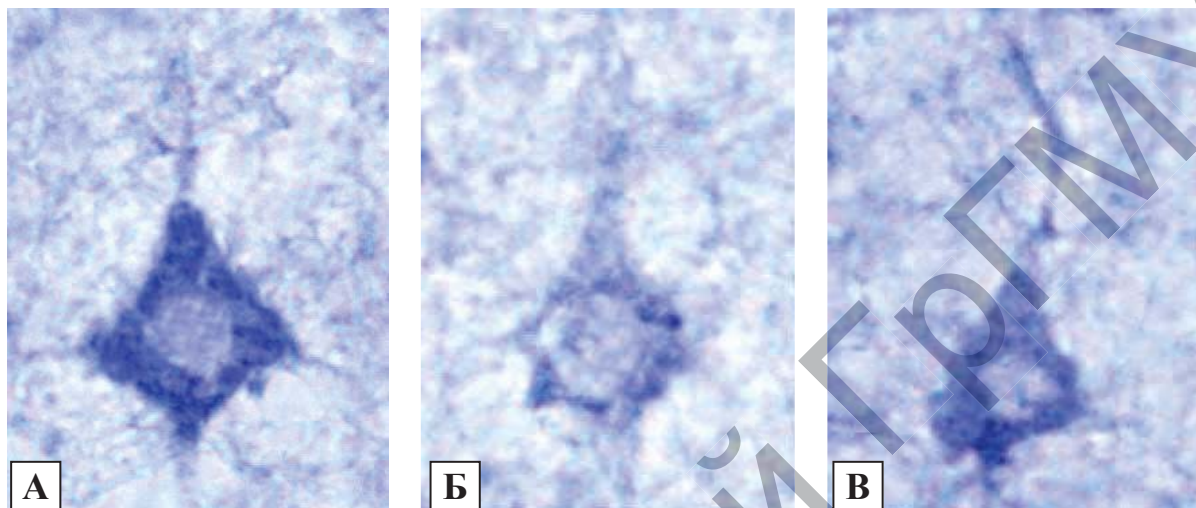


Рисунок 2.9. – Активность Г-6-ФДГ в нейронах 5-го слоя фронтальной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Ув. 1000. Цифровая микрофотография

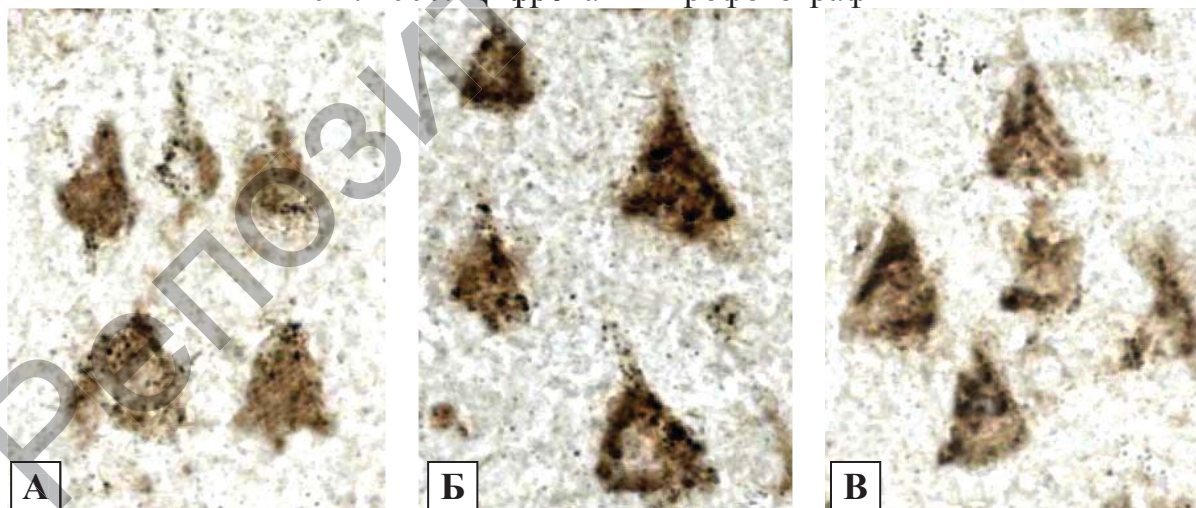


Рисунок 2.10. – Активность КФ в нейронах 5-го слоя фронтальной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), усиление в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое усиление ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гомори.

Во 2-м слое нейронов фронтальной доли активность ЛДГ после холестаза повышается на 58,9% ($Z=-3,24$; $p=0,001$) и после холестаза с коррекцией – на 35,1% ($Z=-2,86$; $p=0,004$). В 3-м слое клеток ЛДГ также имеет тенденцию к повышению: здесь усиление на 34,4% ($Z=-3,24$; $p=0,001$), с холестазом и коррекцией – на 4,2% ($Z=-1,57$; $p=0,116$). В 5-м слое клеток повышение активности ЛДГ еще более существенное: в группе с холестазом – 66,8% ($Z=-3,24$; $p=0,001$), после коррекции – 55,0% ($Z=-3,0$; $p=0,003$) (рисунки 2.11; 2.12).

Содержание РНК в клетках 2-го слоя имеет тенденцию к снижению: на 23,7% ($Z=2,66$; $p=0,008$) в группе с холестазом и 15,5% ($Z=1,57$; $p=0,116$) – в группе с холестазом и коррекцией. В 3-м слое клеток коры полушарий содержание РНК снижается, составляя 17,2% ($Z=3,24$; $p=0,001$) и 5,0% ($Z=2,43$; $p=0,015$) в группах с коррекцией холестаза и без таковой, соответственно. В 5-м слое нейронов также наблюдается уменьшение содержания РНК на 23,6% ($Z=3,0$; $p=0,003$) и 12,9% ($Z=2,57$; $p=0,01$) (рисунки 2.13; 2.14).

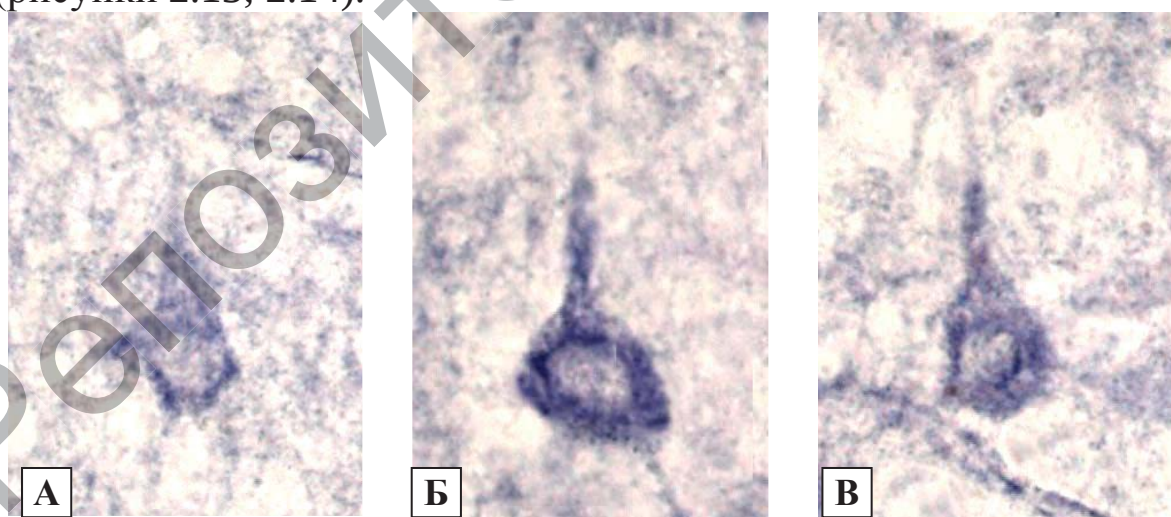


Рисунок 2.11. – Активность ЛДГ в нейронах 3-го слоя фронтальной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), усиление в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое усиление ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.

Ув. 1000. Цифровая микрофотография

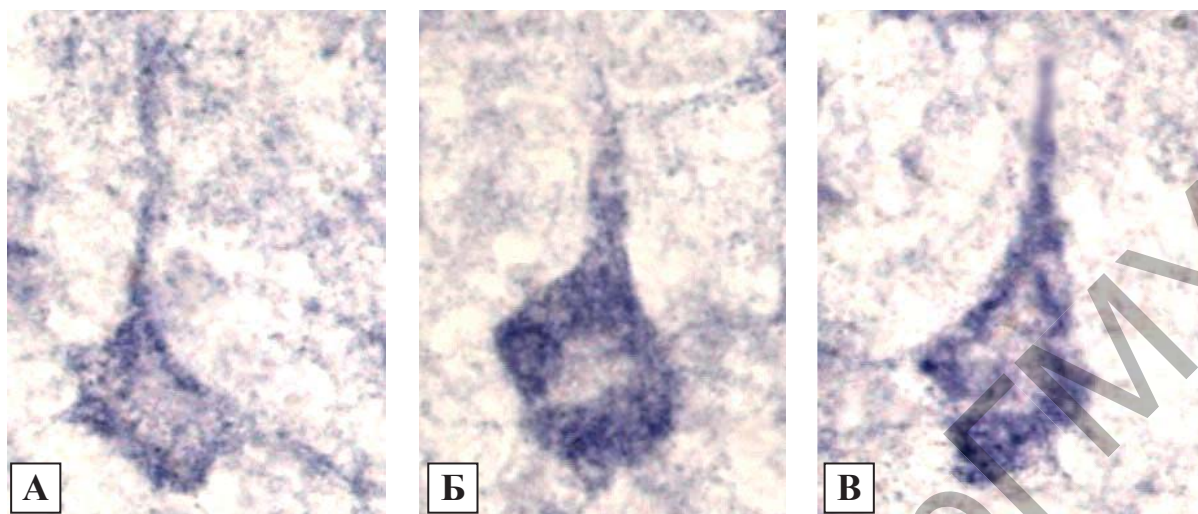


Рисунок 2.12. – Активность ЛДГ в нейронах 5-го слоя фронтальной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), усиление в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое усиление ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.

Ув. 1000. Цифровая микрофотография

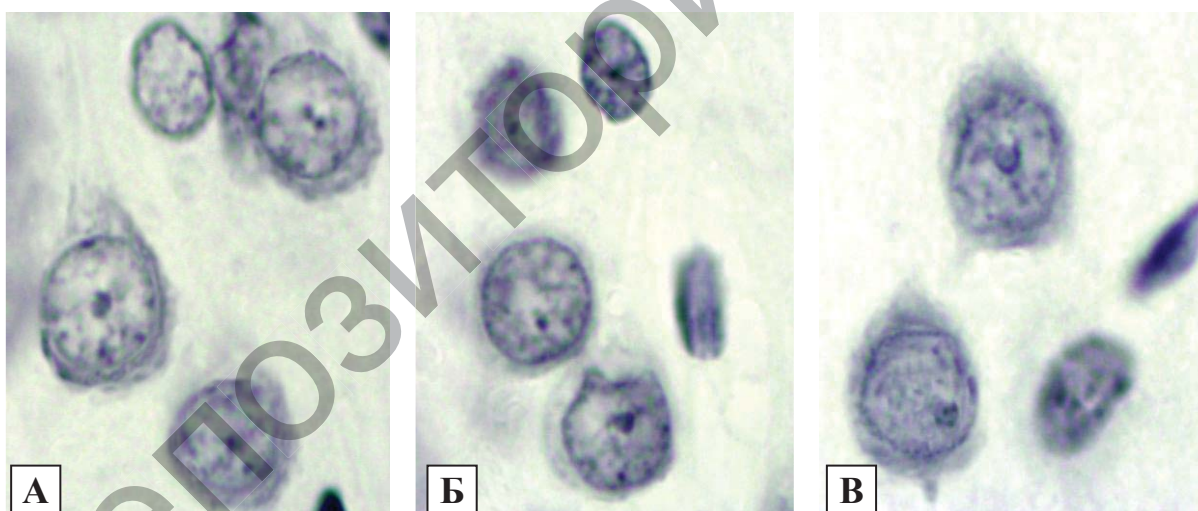


Рисунок 2.13. – Содержание РНК в нейронах 2-го слоя фронтальной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Эйнарсону.

Ув. 1000. Цифровая микрофотография

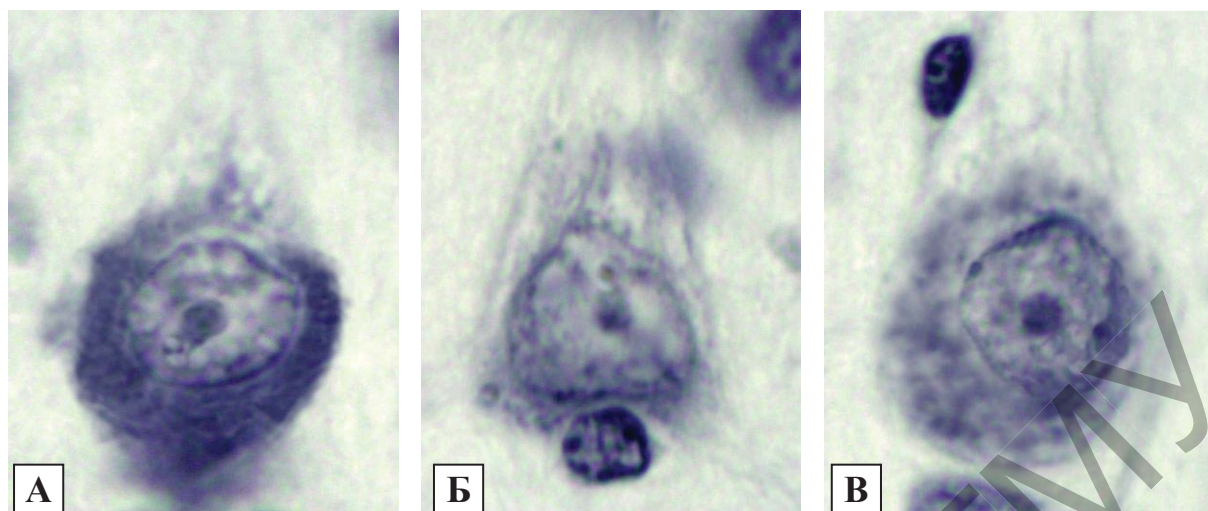


Рисунок 2.14. – Содержание РНК в нейронах 5-го слоя фронтальной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Эйнарсону.

Ув. 1000. Цифровая микрофотография

Таким образом, холестаз в течение 20 суток оказывает выраженное влияние на исследованные морфометрические показатели перикарионов и ядер нейронов 2-го, 3-го и 5-го слоев фронтальной коры мозга крыс. Поскольку морфометрии подвергали нейроны, случайно попавшие в поле зрения, а они имели разную форму перикарионов и ядер: имеющие обычный вид (как в контроле), так и те, которые сильно деформированные, –

результаты не имеют большой статистической достоверности между контрольной и опытной группами, поскольку среднее квадратичное отклонение в опыте велико. Коррекция последствий стаза жёлчи введением УДХК приводит к некоторому улучшению изучаемых параметров. Учитывая тяжесть состояния животных и, соответственно, структур головного мозга, применение урсофалька в целом оправдано.

При 20-суточном холестазе происходит снижение активности СДГ, НАДН-ДГ и Г-6-ФДГ и содержания РНК. Активность КФ и ЛДГ, наоборот, возрастает, причем коррекционная дача урсофалька оказывает улучшение показателей только оксидоредуктаз, тогда как активность КФ и ЛДГ нормализуются, но не столь существенно. Это можно

объяснить тем, что в нейронах имеют место деструктивные изменения, что подтверждает падение активности оксидоредуктаз и повышение КФ как маркерного фермента лизосом, может указывать на активную работу по «очистке» от повреждённых структур в нейронах (аутофагия). Повышение ЛДГ говорит, по-видимому, об усилении анаэробных процессов с целью компенсировать недостаток энергии. На эти процессы, вероятно, применение урсофалька оказывает не столь заметное действие.

**Структурные и гистохимические изменения
в нейронах теменной коры головного мозга
при холестазе в течение 20-ти суток и их коррекция УДХК**

Результаты гистологического исследования. Данное исследование выявило некоторые структурные изменения нейронов и нейроглии во всех исследованных слоях. Определяются участки сморщенных и погибших нейронов: применение УДХК уменьшает эти негативные последствия (рисунок 2.15).

Результаты морфометрического исследования. Перикарионы нейронов 2-го слоя теменной доли коры головного мозга при холестазе в течение 20-ти суток реагируют следующим образом. Статистически достоверно изменяется: малый радиус уменьшается, соответственно, на 8,5% ($Z=3,0$; $p=0,003$) и на 2,9% ($Z=1,43$; $p=0,153$) (не достоверно) при холестазе и холестазе с коррекцией. Происходит уменьшение периметра перикарионов при стазе на 5,3% ($Z=2,43$; $p=0,015$) и на 4,2% ($Z=2,14$; $p=0,032$) после применения жёлчной кислоты. Площадь уменьшается на 9,4% ($Z=2,78$; $p=0,006$) при холестазе и на 4,8% ($Z=1,57$; $p=0,116$) (не достоверно) – при приеме УДХК.

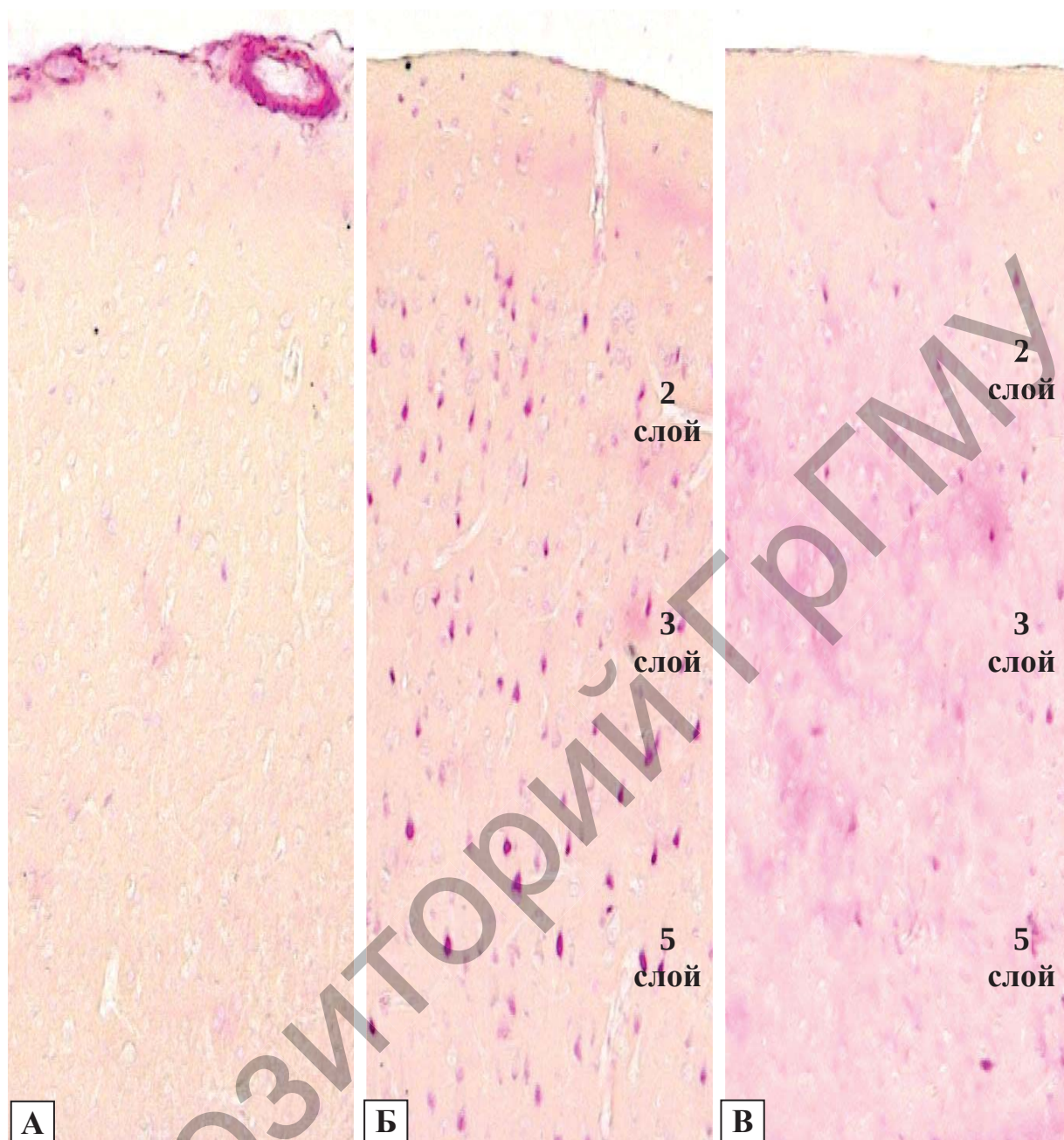


Рисунок 2.15. – Теменная кора головного мозга контрольных крыс – А (20 суток после ложной операции), погибшие нейроны бордового (черного) цвета в опыте – Б (20 суток холестаза) и меньшее количество их в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)
 Окраска по методу Викторова. Ув. 40. Цифровая микрофотография

В показателях ядер достоверно изменяются: периметр уменьшается на 11,2% ($Z=2,55$; $p=0,011$) при холестазе, и только на 8,1% ($Z=1,86$; $p=0,063$) (не достоверно) при холестазе с коррекцией УДХК. Объем при холестазе уменьшается на 25,8% ($Z=1,97$; $p=0,049$) и только на 10,7% ($Z=1,14$; $p=0,253$) (не достоверно) после коррекции УДХК (приложение, таблица 6).

При 20-суточном холестазе в перикарионах нейронов 3-го слоя коры теменной доли происходит уменьшение малого радиуса на 7,8% ($Z=3,12$; $p=0,002$) при холестазе и на 1,8% ($Z=1,14$; $p=0,253$) (не достоверно) при холестазе с применением УДХК. Фактор элонгации при стазе и при приеме УДХК увеличивается на 4,4% ($Z=-2,43$; $p=0,015$) ($Z=-1,57$; $p=0,116$) (не достоверно), соответственно. Площадь уменьшается на 11,0% ($Z=3,24$; $p=0,001$) при холестазе и только на 1,6% ($Z=0,64$; $p=0,52$) (не достоверно) при стазе с приемом УДХК. Объем перикарионов в опыте уменьшается на 12,8% ($Z=1,97$; $p=0,049$), а при коррекции УДХК он возрастает на 2,6% ($Z=-0,29$; $p=0,775$) (не достоверно).

Показатели ядер этих клеток также претерпевают изменения. Так, малый радиус уменьшается на 22,6% ($Z=2,89$; $p=0,004$) и 12,5% ($Z=2,29$; $p=0,022$) в опыте и опыте с коррекцией, соответственно. Периметр ядер при стазе уменьшается на 11,9% ($Z=2,55$; $p=0,011$), при применении УДХК – на 12,2% ($Z=2,57$; $p=0,01$). Фактор элонгации увеличивается на 5,7% ($Z=-2,2$; $p=0,028$) и на 1,6% ($Z=-0,43$; $p=0,668$) (не достоверно), соответственно, при холестазе и холестазе с приемом жёлчной кислоты. Площадь ядер уменьшается на 30,5% ($Z=3,0$; $p=0,003$) в опыте, на 19,8% ($Z=2,29$; $p=0,022$) в опыте с приемом УДХК. Объем уменьшается на 33,7% ($Z=3,0$; $p=0,003$) при холестазе и на 27% ($Z=2,57$; $p=0,01$) при холестазе с коррекцией УДХК (приложение, таблица 7).

20-суточный холестаз в перикарионах нейронов 5-го слоя коры теменной доли головного мозга большой радиус не меняет, а при приеме УДХК имеет место уменьшение на 2,4% ($Z=2,0$; $p=0,046$). Малый радиус при этом уменьшается на 9,4% ($Z=3,12$; $p=0,002$) при холестазе и на 3,2% ($Z=1,29$; $p=0,199$) (не достоверно) при холестазе с коррекцией УДХК. При холестазе площадь уменьшается на 12,8% ($Z=3,24$; $p=0,001$),

после

применения УДХК только на 3,8% ($Z=1,29$; $p=0,199$) (не достоверно). Объем уменьшается на 16,4% ($Z=2,55$; $p=0,011$) и на 9,8% ($Z=1,71$; $p=0,087$) (не достоверно) в группе с коррекцией УДХК и без таковой, соответственно.

Ядра данного вида клеток при холестазе уменьшают периметр на 6% ($Z=2,55$; $p=0,011$) и на 2,8% ($Z=1,86$; $p=0,063$) (не достоверно), соответственно, при холестазе и стазе с приемом УДХК. Площадь ядер при этом уменьшается на 11,3% ($Z=2,55$; $p=0,011$) (холестаз) и только на 2,9% ($Z=1,14$; $p=0,253$) (не достоверно) при приеме жёлчной кислоты. Объем ядер уменьшается при холестазе на 19,3% ($Z=2,55$; $p=0,011$) и только на 6,5% ($Z=1,57$; $p=0,116$) (не достоверно) в группе с коррекцией УДХК(приложение, таблица 8).

Результаты гистохимического исследования. Как видно из проведенного исследования, холестаз в течение 20-ти суток приводит в теменной коре мозга к изменениям в гистохимических показателях нейронов изучаемых слоев (приложение, таблица 9).

Активность СДГ снижается в клетках 2-го слоя на 29,7% ($Z=2,78$; $p=0,006$), после коррекции урсофальком – на 29,3% ($Z=3,0$; $p=0,003$). В клетках 3-го слоя снижение активности наблюдается на 25,2% ($Z=2,55$; $p=0,011$) – с холестазом и на 18,1% ($Z=1,71$; $p=0,087$) (не достоверно) – с холестазом и коррекцией относительно исходных контрольных значений. В нейронах 5-го слоя коры снижение активности происходит в опыте на 17,8% ($Z=3,24$; $p=0,001$) (холестаз) и на 13,1% ($Z=2,57$; $p=0,01$) – при холестазе и приеме урсофалька (рисунки 2.16; 2.17).

Во 2-м слое клеток активность НАДН-ДГ снижается на 9,3% ($Z=3,12$; $p=0,002$) при стазе и на 8,7% ($Z=2,14$; $p=0,032$) при коррекции относительно исходных контрольных значений. В 3-м слое нейронов падение активности изучаемого фермента находится на уровне 13,3% ($Z=1,97$; $p=0,049$) и 6,2% ($Z=2,14$; $p=0,032$) в группе животных с холестазом и холестазом и коррекцией, соответственно. В 5-м слое клеток картина идентичная: здесь снижение данного показателя на уровне 7,9% ($Z=2,31$;

$p=0,021$) и 3,4% ($Z=0,29$; $p=0,775$) (не достоверно) относительно контрольных значений (рисунок 2.18).

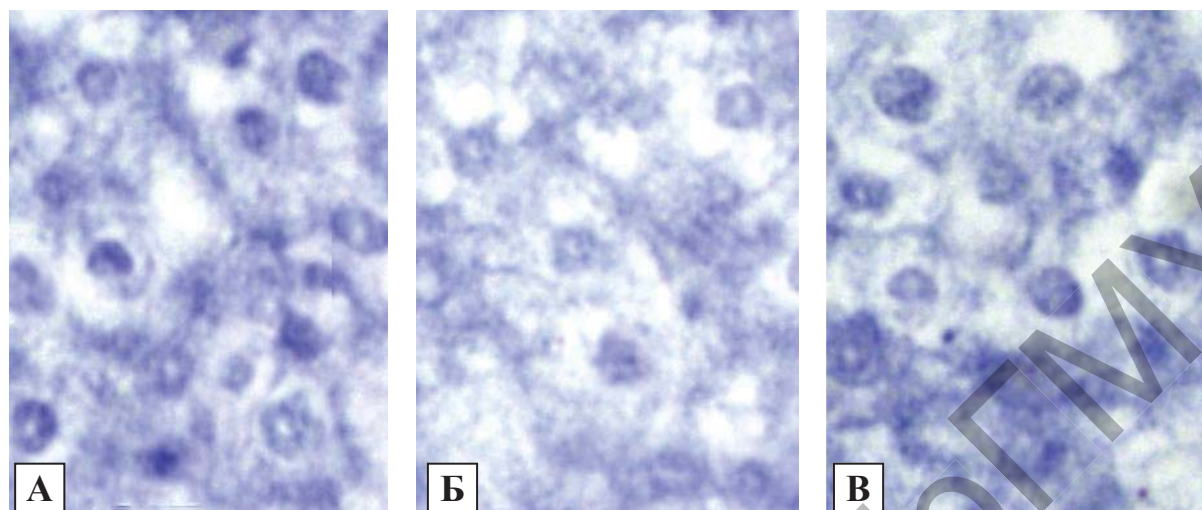


Рисунок 2.16. – Активность СДГ в нейронах 2-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Нахласу и др.

Ув. 400. Цифровая микрофотография

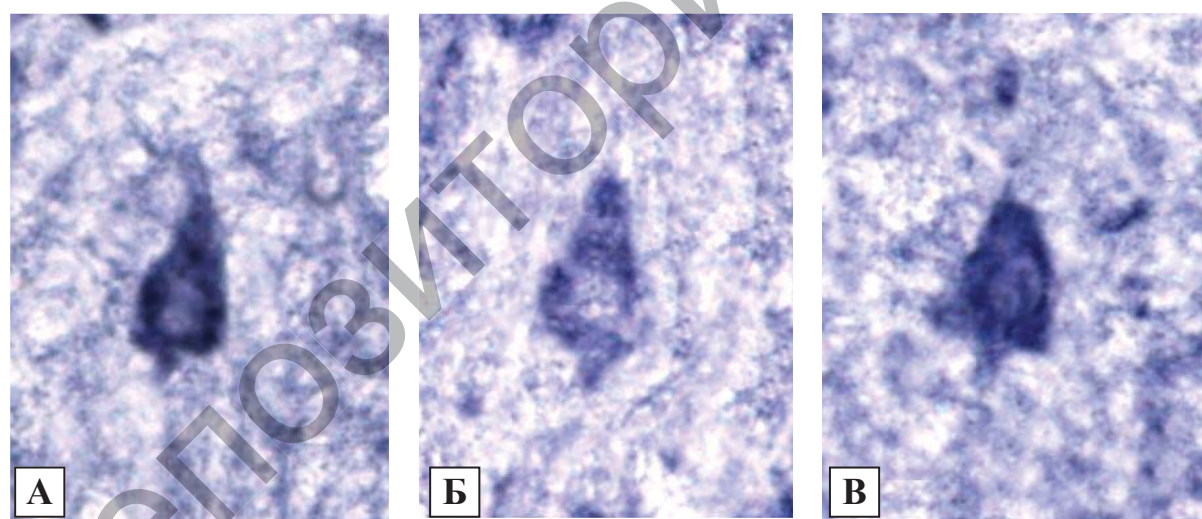


Рисунок 2.17. – Активность СДГ в нейронах 3-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Нахласу и др.

Ув. 1000. Цифровая микрофотография

Активность Γ -6-ФДГ в клетках 2-го слоя после холестаза снижается на 38,6% ($Z=1,85$; $p=0,064$) (не достоверно) и после

коррекции отмечено возрастание на 0,01% ($Z=0,86$; $p=0,391$) (не достоверно). Аналогичная картина в клетках 3-го слоя коры: здесь снижение, по сравнению с контролем, составляет 35,2% ($Z=3,0$; $p=0,003$) и 0,6% ($Z=0,43$; $p=0,668$) (не достоверно), соответственно, в группах с коррекцией и без таковой. Положительный эффект установлен в клетках 5-го слоя коры изучаемой доли от применения жёлчной кислоты. Здесь снижение активности от холестаза происходит на 25,0% ($Z=2,66$; $p=0,008$) и в группе с коррекцией – 19,4% ($Z=2,29$; $p=0,022$) (рисунки 2.19; 2.20).

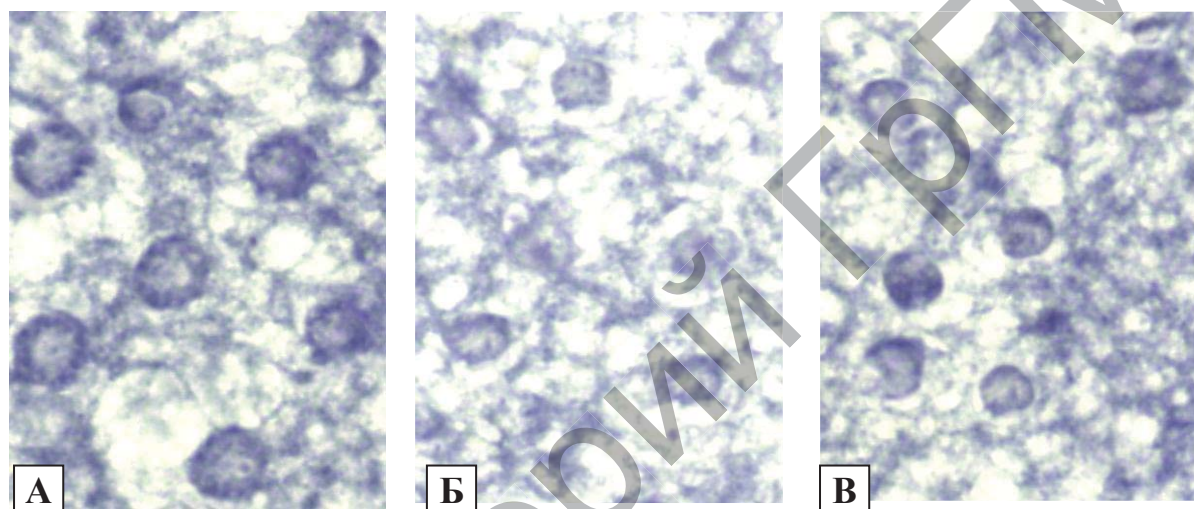


Рисунок 2.18. – Активность НАДН-ДГ в нейронах 2-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение ее в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение в опыте 2 – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Нахласу, Уокеру, Зелигману.

Ув. 400. Цифровая микрофотография

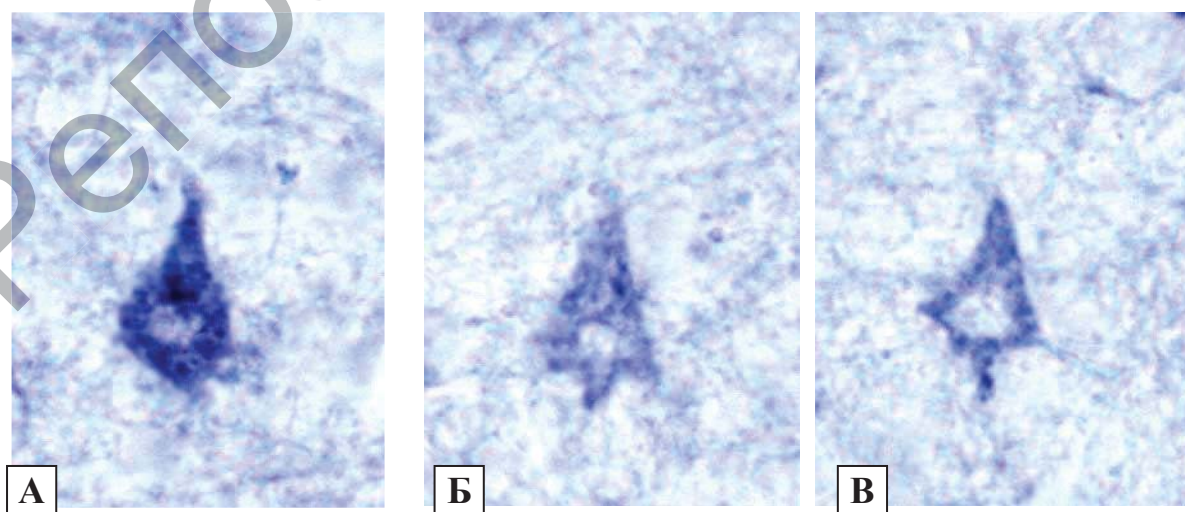


Рисунок 2.19. – Активность Г-6-ФДГ в нейронах 3-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Ув. 1000. Цифровая микрофотография

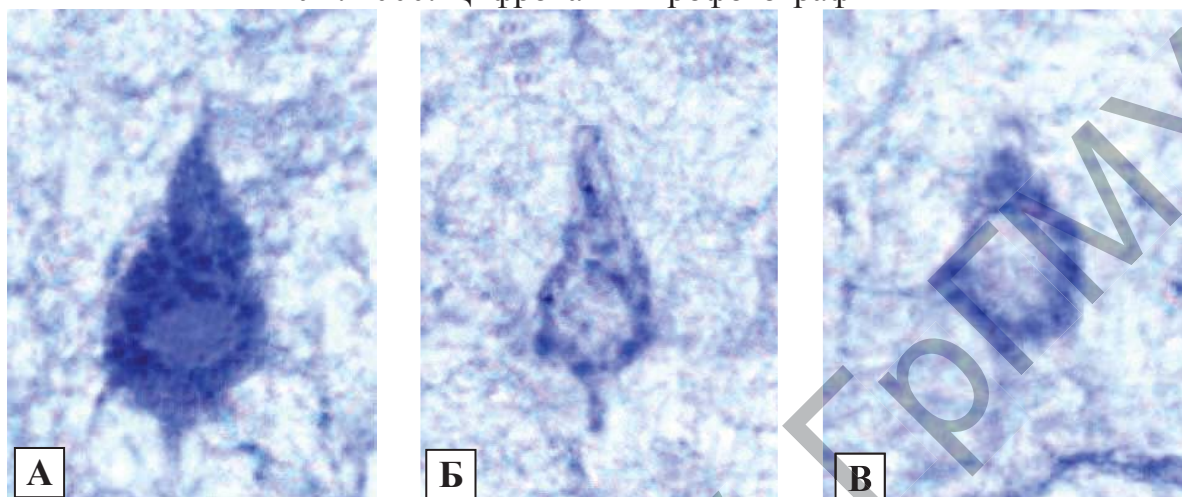


Рисунок 2.20. – Активность Г-6-ФДГ в нейронах 5-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Ув. 1000. Цифровая микрофотография

Маркерный фермент лизосом – *кислая фосфатаза* – имеет тенденцию к усилению в клетках 2-го слоя в опытных группах на 41,6% ($Z=-3,24$; $p=0,001$) и на 38,7% ($Z=-2,86$; $p=0,004$), соответственно, при холестазе и холестазе с приемом урсофалька. В клетках 3-го слоя активность КФ усиливается при холестазе на 70,7% ($Z=-3,24$; $p=0,001$) и при коррекции – на 40,4% ($Z=-3,0$ $p=0,003$). Клетки 5-го слоя имеют аналогичную картину, происходит повышение активности КФ на 5,9% ($Z=-2,08$; $p=0,037$). При приеме урсофалька активность фермента возрастает незначительно на 0,7% ($Z=-0,71$; $p=0,475$) (не достоверно)(рисунки 2.21; 2.22).

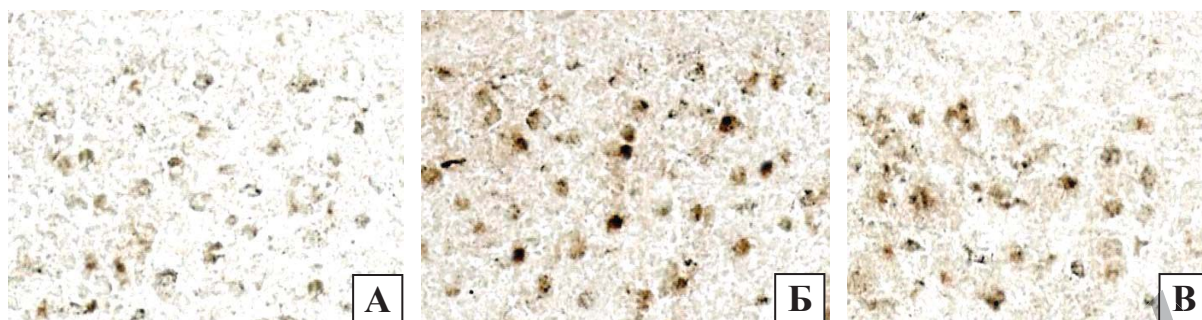


Рисунок 2.21. – Активность КФ в нейронах 2-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), усиление в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое усиление ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гомори.

Ув. 100. Цифровая микрофотография

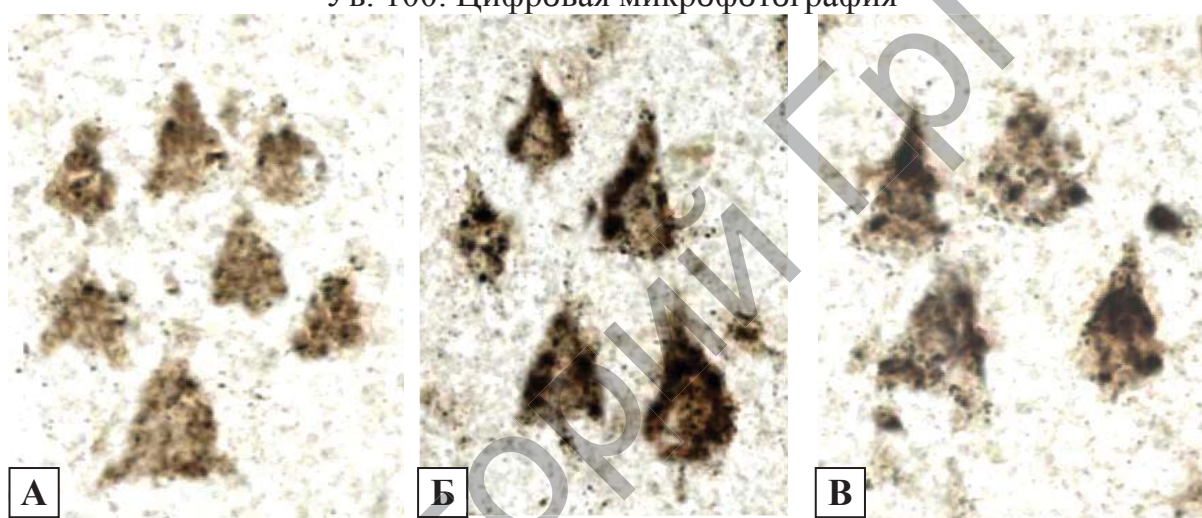


Рисунок 2.22. – Активность КФ в нейронах 5-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), усиление в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое усиление ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гомори.

Ув. 400. Цифровая микрофотография

Активность ЛДГ после холестаза в течение 20-ти суток в клетках 2-го слоя коры полушарий повышается на 72,0% ($Z=-3,24$; $p=0,001$), после приема препарата – на 54,9% ($Z=-3,0$; $p=0,003$) по сравнению с контролем. Такая же картина среди клеток 3-го слоя: здесь повышение составляет 38,0% ($Z=-3,0$; $p=0,003$) и 1,5% ($Z=0,14$; $p=0,886$) (не достоверно), соответственно. В клетках 5-го слоя интенсивность ЛДГ сходная, как и в предыдущем слое: повышение активности происходит на 15,6% ($Z=-3,24$; $p=0,001$) и на 5,9% ($Z=-2,14$; $p=0,032$),

соответственно, в опыте с холестазом и с коррекцией (рисунки 2.23; 2.24).

Содержание РНК в нейронах 2-го слоя после эксперимента снижено на 25,8% ($Z=3,0$; $p=0,003$) в группе с холестазом и 6,8% ($Z=2,43$; $p=0,015$) – в группе с коррекцией. В клетках 3-го слоя содержание РНК снижается в опытных группах на 15,9% ($Z=3,24$; $p=0,001$) и 12,9% ($Z=3,0$; $p=0,003$) по сравнению с контролем. Клетки 5-го слоя характеризуются снижением количества РНК на 21,4% ($Z=3,24$; $p=0,001$) и 13,0% ($Z=2,71$; $p=0,007$) в обеих исследуемых группах по сравнению с контролем (рисунок 2.25).

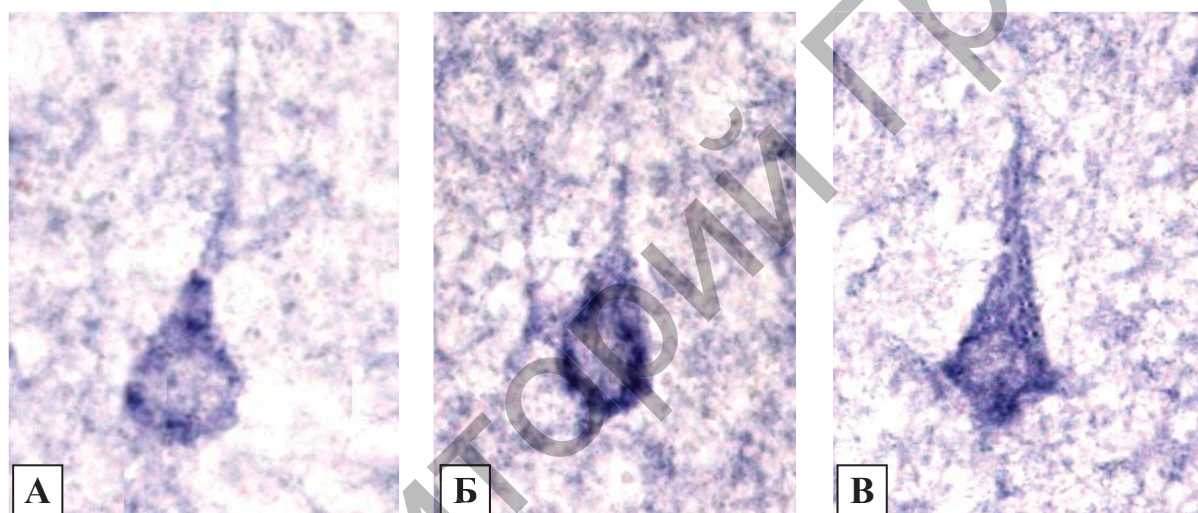


Рисунок 2.23. – Активность ЛДГ в нейронах 3-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), усиление в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое усиление ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Ув. 1000. Цифровая микрофотография

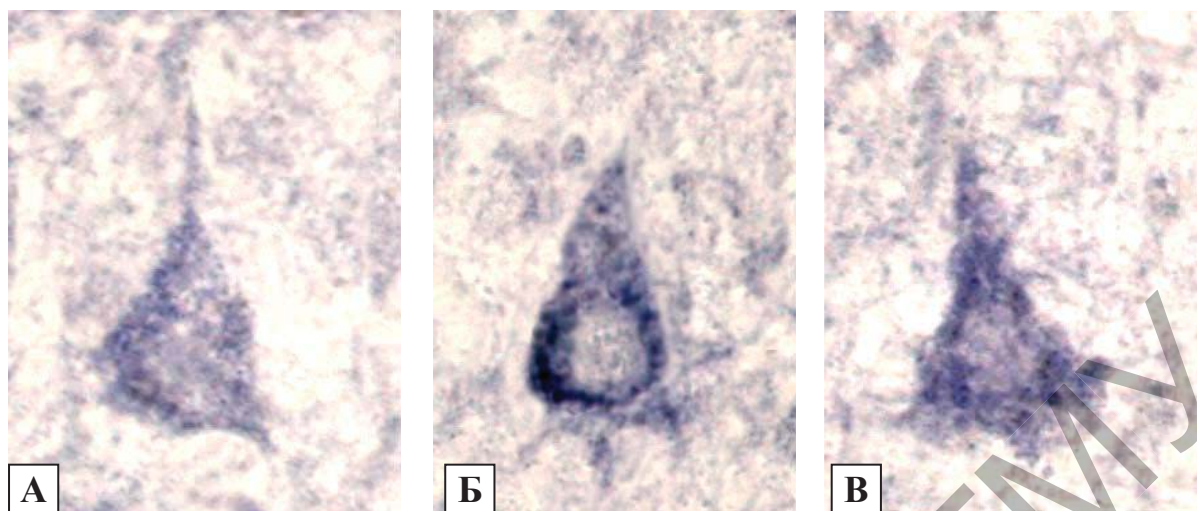


Рисунок 2.24. – Активность ЛДГ в нейронах 5-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), усиление в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое усиление ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Ув. 1000. Цифровая микрофотография

Таким образом, 20-суточный холестаз в перикарионах и ядрах нейронов 2-го, 5-го и, особенно, 3-го слоев теменной доли коры мозга приводит к изменениям морфометрических показателей. Применение УДХК с целью коррекции последствий холестаза сказывается благоприятно как на перикарионах, так и на их ядрах, что можно расценивать в целом как положительный эффект.

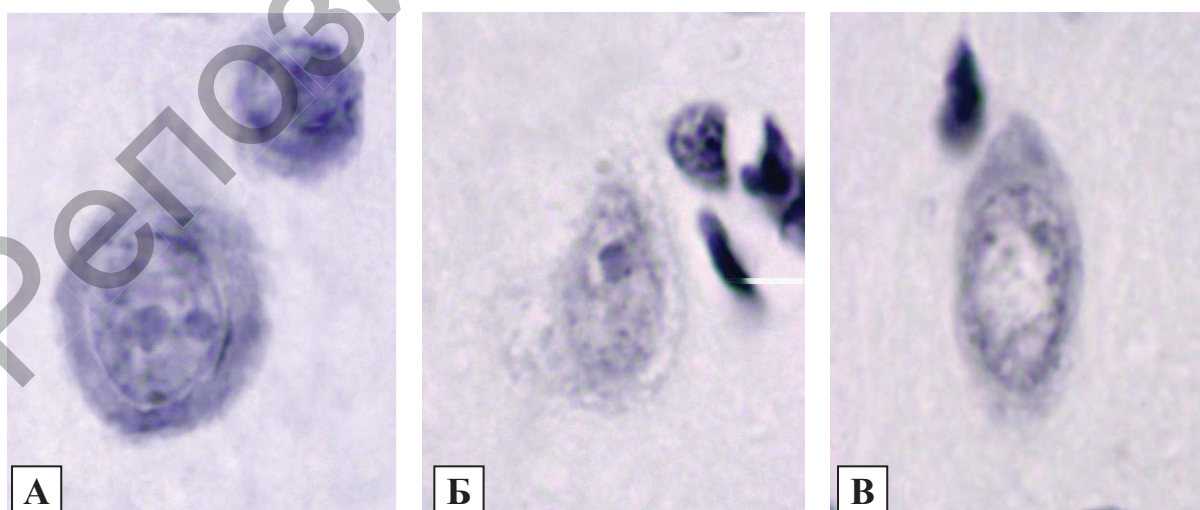


Рисунок 2.25. – Содержание РНК в нейронах 3-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

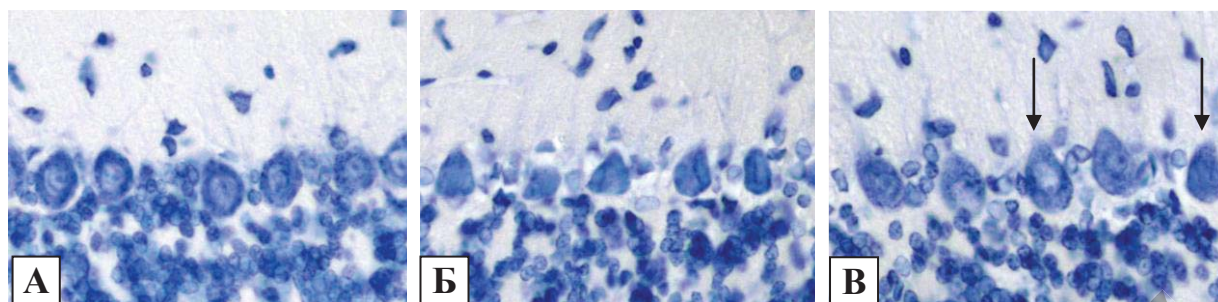
Окраска по Эйнарсону.

Ув. 1000. Цифровая микрофотография

Холестаз приводит к снижению активности СДГ, НАДН-ДГ, Г-6-ФДГ и содержания РНК во всех изучаемых слоях клеток коры больших полушарий теменной доли головного мозга. Вместе с тем активность КФ и ЛДГ в данных структурах усиливается. Коррекция наблюдаемых явлений в группе крыс с приемом ими лекарственного препарата урсофалька на протяжении эксперимента (20 суток) приводит к некоторому улучшению гистохимических показателей. Снижение активности оксидоредуктаз все же имеет место, но оно не столь глубокое, как без коррекции. Более существенные позитивные сдвиги отмечены в активности КФ (3-й и 5-й слои). Содержание РНК во 2-м и 5-м изучаемых слоях клеток при коррекции урсофальком уменьшается не так сильно. В целом можно сказать, что 20-суточный холестаз приводит к значительным гистохимическим изменениям в нейронах 2-го, 3-го и 5-го слоев теменной доли коры больших полушарий; коррекция урсофальком не предотвращает эти изменения полностью, но всё же они не столь глубоки, как при одном холестазе.

Структурные и гистохимические изменения в коре мозжечка при холестазе в течение 20-ти суток и их коррекция УДХК

Результаты гистологического исследования. В некоторых участках имеют место нейроны Пуркинье с деформированными ядрами, эксцентричным расположением ядрышек. В цитоплазме части клеток определена гидропическая дистрофия, снижение ее тинкториальных свойств (рисунки 2.26; 2.27). Применение УДХК несколько нивелирует эти изменения: количество погибших нейронов уменьшается (рисунки 2.28; 2.29).



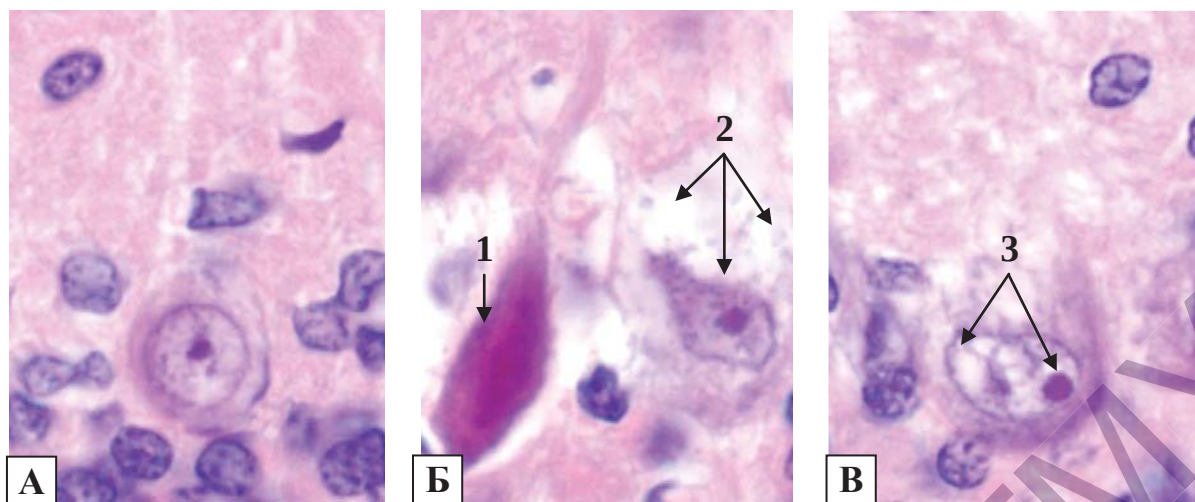
Б – нейроны Пуркинье имеют деформированные ядра и ослабление тинкториальных свойств цитоплазмы; В – наряду с измененными (отмечены стрелкой) встречаются нейроны, не отличающиеся визуально от контрольных

Рисунок 2.26. – Кора мозжечка в контроле А (20 суток после ложной операции); в опыте – Б (20 суток холестаза); в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по методу Ниссля.
Ув. 400. Цифровая микрофотография

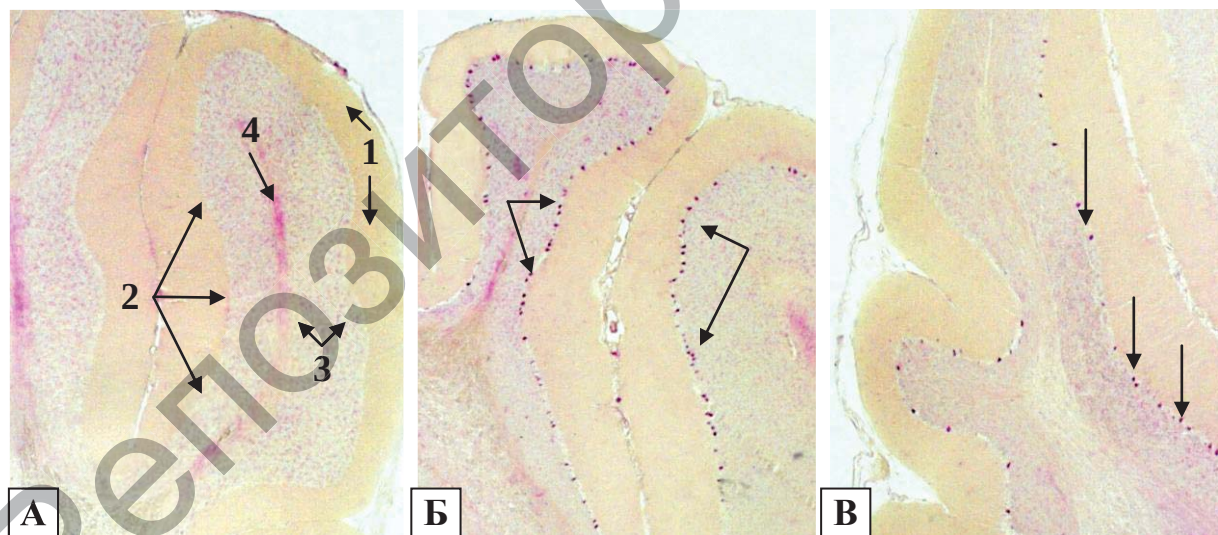
Результаты морфометрического исследования. При 20-суточном холестазе в перикарионах нейронов Пуркинье коры мозжечка статистически достоверно уменьшается малый радиус на 7,7% ($Z=2,43$; $p=0,015$) при холестазе и увеличение на 0,7% ($Z=-0,14$; $p=0,886$) (не достоверно) при холестазе с приемом УДХК. Площадь уменьшается на 10,1% ($Z=3,24$; $p=0,001$) при холестазе и только на 0,4% ($Z=-0,29$; $p=0,775$) (не достоверно) при стазе с применением УДХК. Объем перикарионов в опыте уменьшается на 9,0% ($Z=2,55$; $p=0,011$), а при коррекции УДХК его увеличение – на 1,2% ($Z=-0,57$; $p=0,568$) (не достоверно).

Показатели ядер: уменьшается малый радиус на 10,1% ($Z=3,24$; $p=0,001$) и 3,8% ($Z=1,29$; $p=0,199$) (не достоверно) в опыте и опыте с коррекцией, соответственно. Площадь ядер уменьшается на 18,2% ($Z=3,24$; $p=0,001$) в опыте и только на 11,0%.



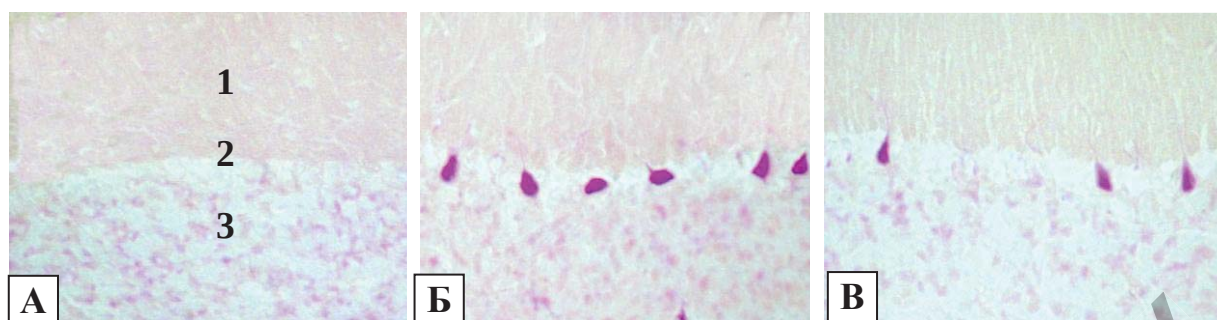
- 1 – бордового (черного) цвета погибший нейрон Пуркинье;
 2 – ядро деформировано, в цитоплазме гидропическая дистрофия;
 3 – ядро нейрона Пуркинье овальной формы, ядрышко эксцентрично

Рисунок 2.27. – Кора мозжечка в контроле – А (20 суток после ложной операции); в опыте – Б (20 суток холестаза), бордового (черного) цвета погибший нейрон Пуркинье и рядом в клетке ядро деформировано, в цитоплазме гидропическая дистрофия; в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК), ядро клетки овальной формы, ядрышко эксцентрично
 Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1000. Цифровая микрофотография



- 1 – молекулярный слой; 2 – слой грушевидных нейронов;
 3 – зернистый слой; 4 – белое вещество

Рисунок 2.28. – Кора мозжечка в контроле – А (20 суток после ложной операции), в опыте – Б (20 суток холестаза), бордового (черного) цвета погибшие нейроны Пуркинье и их меньшее количество в опыте (показаны стрелками) – В (20 суток холестаза и прием УДХК)
 Окраска по методу Викторова. Ув. 40. Цифровая микрофотография



1 – молекулярный слой; 2 – слой грушевидных нейронов; 3 – зернистый слой

Рисунок 2.29. – Кора мозжечка в контроле – А (20 суток после ложной операции), в опыте – Б (20 суток холестаза), бордового (черного) цвета погибшие нейроны Пуркинью и их меньшее количество в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по методу Викторова.
Ув. 200. Цифровая микрофотография

($Z=2,57$; $p=0,01$) в опыте с приемом УДХК. Объем уменьшается на 18,7% ($Z=3,24$; $p=0,001$) при холестазе и только на 0,4% ($Z=0,29$; $p=0,775$) (не достоверно) при холестазе с коррекцией УДХК (приложение, таблица 10).

При том же сроке холестаза в перикарионах клеток-зерен коры мозжечка имеет место статистически значимое уменьшение большого радиуса на 10,1% ($Z=3,24$; $p=0,001$), при приеме УДХК – на 3,1% ($Z=1,43$; $p=0,153$) (не достоверно). Малый радиус уменьшается на 11,9% ($Z=3,24$; $p=0,001$) в опыте и на 1,0% ($Z=1,43$; $p=0,153$) (не достоверно) при холестазе с применением УДХК. Периметр уменьшается на 12,5% ($Z=2,43$; $p=0,015$) и на 4,1% ($Z=1,71$; $p=0,087$) (не достоверно) при холестазе без коррекции и с таковой, соответственно. Площадь уменьшается на 21,2% ($Z=3,24$; $p=0,001$) при холестазе и только на 4,1% ($Z=1,71$; $p=0,087$) (не достоверно) при стазе с применением УДХК. Объем перикарионов в опыте уменьшается на 26,5% ($Z=3,24$; $p=0,001$), а при коррекции УДХК – только на 7,4% ($Z=1,29$; $p=0,199$) (не достоверно).

В ядрах уменьшается большой радиус на 12,8% ($Z=2,31$; $p=0,02$) при холестазе и на 3,0% ($Z=1,71$; $p=0,087$) (не достоверно) при приеме УДХК. Малый радиус уменьшается на 15,4% ($Z=2,78$; $p=0,006$) и 4,5% ($Z=1,0$; $p=0,317$) (не достоверно) в опыте и опыте с коррекцией, соответственно. Периметр в опыте уменьшается на 14,4% ($Z=2,43$; $p=0,015$), а при применении УДХК – на 6,5% ($Z=2,14$; $p=0,032$). Площадь ядер уменьша-

ется на 25,9% ($Z=2,66$; $p=0,008$) в опыте и только на 6,2% ($Z=1,0$; $p=0,317$) (не достоверно) в опыте с приемом УДХК. Объем уменьшается на 35,3% ($Z=2,55$; $p=0,01$) при холестазах и только на 8,0% ($Z=0,86$; $p=0,391$) (не достоверно) при холестазах с коррекцией УДХК (приложение, таблица 11).

Результаты гистохимического исследования. Как видно из проведенного исследования, 20-суточный холестаз приводит к гистохимическим изменениям во всех изучаемых структурах коры мозжечка. Коррекцию наблюдаемых изменений при приеме урсофалька в целом можно расценить как положительный эффект (приложение, таблица 12).

Так, в нейропиле молекулярного слоя коры мозжечка после холестаза происходит снижение активности СДГ на 16,8% ($Z=2,2$; $p=0,028$), при коррекции урсофальком – только на 11,6% ($Z=1,43$; $p=0,153$) (не достоверно). В нейронах Пуркинье снижение активности фермента составляет 23,8% ($Z=3,24$; $p=0,001$) и в группе с коррекцией – 1,4% ($Z=1,86$; $p=0,063$) (не достоверно). В клетках-зернах тенденция сходная: здесь при холестазах падение активности СДГ составляет 24,8% ($Z=3,24$; $p=0,001$), при коррекции – только 18,8% ($Z=2,0$; $p=0,046$) (рисунок 2.30).

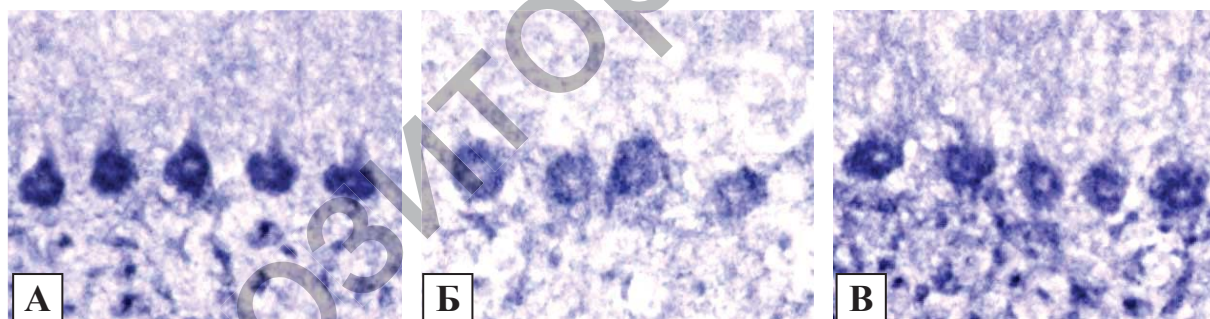


Рисунок 2.30. – Активность СДГ в нейронах Пуркинье и клетках-зернах коры мозжечка крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Нахласу и др.

Ув. 400. Цифровая микрофотография

Активность НАДН-ДГ в нейропиле молекулярного слоя снижается при холестазах на 7,8% ($Z=1,85$; $p=0,064$) (не достоверно), дача урсофалька этот процесс несколько замедляет – 0,7% ($Z=0,57$; $p=0,568$) (не достоверно). В нейронах Пуркинье снижение активности при холестазах составляет 11,1% ($Z=2,78$;

$p=0,006$), а при приеме жёлчной кислоты – 2,8% ($Z=1,0$; $p=0,317$) (не достоверно). В клетках-зернах зернистого слоя коры снижение активности НАДН-ДГ более существенное и составляет 30,5% ($Z=3,24$; $p=0,001$), при коррекции – 12,3% ($Z=3,0$; $p=0,003$) (рисунок 2.31).

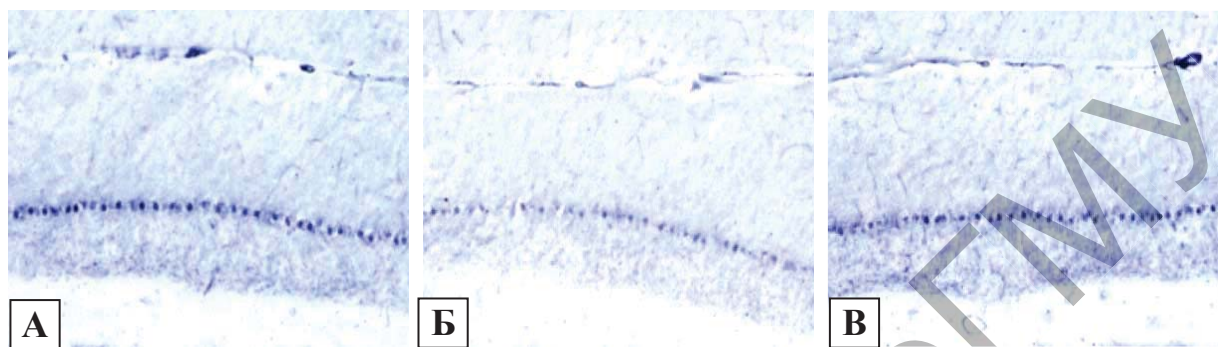


Рисунок 2.31. – Активность НАДН-ДГ в нейронах Пуркинье и клетках-зернах коры мозжечка крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Нахласу, Уокеру, Зелигману.

Ув. 40. Цифровая микрофотография

Активность Γ -6-ФДГ в нейропиле молекулярного слоя снижается при холестазе на 28,7% ($Z=2,78$; $p=0,006$), при холестазе и коррекции урсофальком – на 2,9% ($Z=2,14$; $p=0,032$). В грушевидных нейронах снижение активности данного фермента составляет 28,6% ($Z=3,24$; $p=0,001$) при одном только холестазе и 15,4% ($Z=2,0$; $p=0,046$) при холестазе и приемом жёлчной кислоты. В клетках-зернах зернистого слоя активность Γ -6-ФДГ при экспериментальном воздействии уменьшается на 32,2% ($Z=2,66$; $p=0,008$). Коррекция урсофальком оказывает некоторое улучшение – снижение только на 21,0% ($Z=2,86$; $p=0,004$) (рисунок 2.32).

Маркерный фермент лизосом – КФ – имеет тенденцию к усилению в нейропиле молекулярного слоя при холестазе на 12,7% ($Z=-2,08$; $p=0,037$) и на 2,3% ($Z=-0,43$; $p=0,668$) (не достоверно) при холестазе с коррекцией. КФ в нейронах Пуркинье также усиливается на 17,3% ($Z=-2,31$; $p=0,021$) при холестазе и на 14,7% ($Z=-2,14$; $p=0,032$) при стазе с коррекцией. Клетки-зерна усиливают активность данного фермента на 69,3% ($Z=-3,24$; $p=0,001$) при холестазе, коррекция урсофальком несколько снижает этот эффект – 60,7% ($Z=-1,0$; $p=0,317$) (не

достоверно).

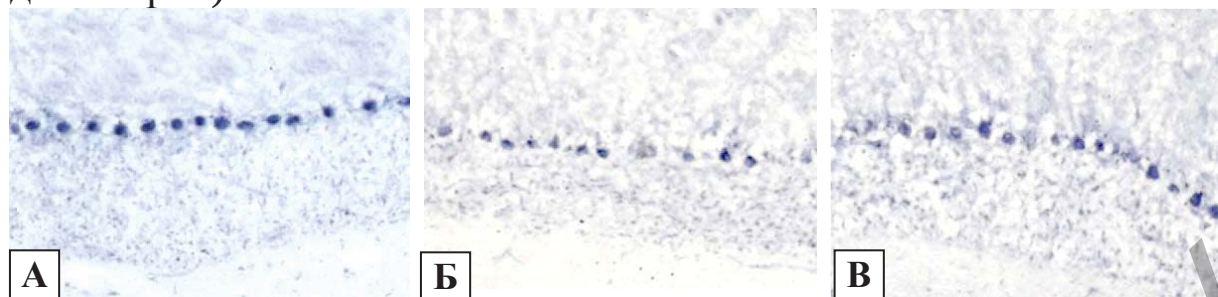


Рисунок 2.32. – Активность Г-6-ФДГ в нейронах Пуркинье и клетках-зернах коры мозжечка крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.

Ув. 100. Цифровая микрофотография

Активность ЛДГ в нейропиле молекулярного слоя коры мозжечка повышается на 48,7% ($Z=-3,24$; $p=0,001$) после холестаза и на 9,0% ($Z=-2,71$; $p=0,007$) после приема препарата. В грушевидных нейронах активность этого фермента усиливается после данного воздействия на 29,7% ($Z=-3,12$; $p=0,002$). Коррекция урсофальком оказывает влияние на активность рассматриваемого фермента – 15,9% ($Z=-3,0$; $p=0,003$). Аналогичная картина в клетках-зернах коры мозжечка. Здесь холестаз приводит к повышению активности ЛДГ на 127,8% ($Z=-3,24$; $p=0,001$), коррекция жёлчной кислотой влияет на этот показатель – 61,0% ($Z=-3,0$; $p=0,003$) (рисунок 2.33).

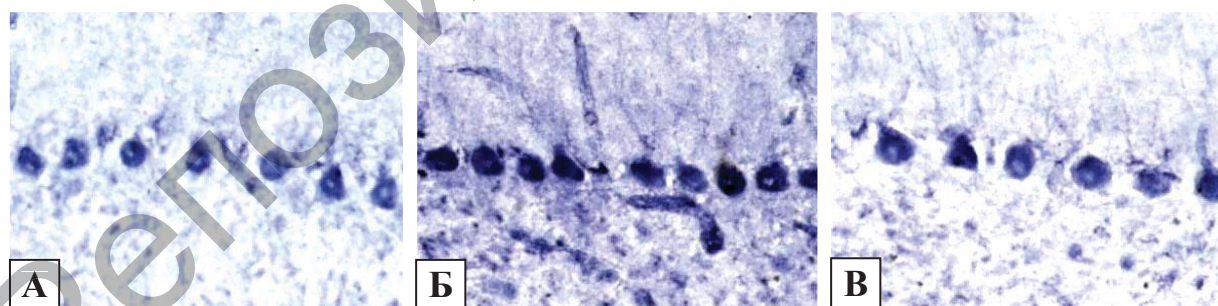


Рисунок 2.33. – Активность ЛДГ в нейронах Пуркинье и клетках-зернах коры мозжечка крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), усиление в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое усиление ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу. Ув. 200. Цифровая микрофотография

Содержание РНК в нейропиле молекулярного слоя коры мозжечка после холестаза снижается на 21,1% ($Z=1,85$; $p=0,064$)

(не достоверно), тогда как в группе с коррекцией он равен 12,3% ($Z=0,71$; $p=0,475$) (не достоверно). В нейронах Пуркинье содержание РНК после холестаза снижается на 14,7% ($Z=3,12$; $p=0,002$) и в группе с приемом жёлчной кислоты – на 3,3% ($Z=1,86$; $p=0,063$) (не достоверно). В клетках-зернах зернистого слоя коры мозжечка картина сходная: здесь снижение после экспериментального холестаза составляет 20,2% ($Z=2,78$; $p=0,006$) и после коррекции – 5,3% ($Z=1,71$; $p=0,087$) (не достоверно) (рисунок 2.34).

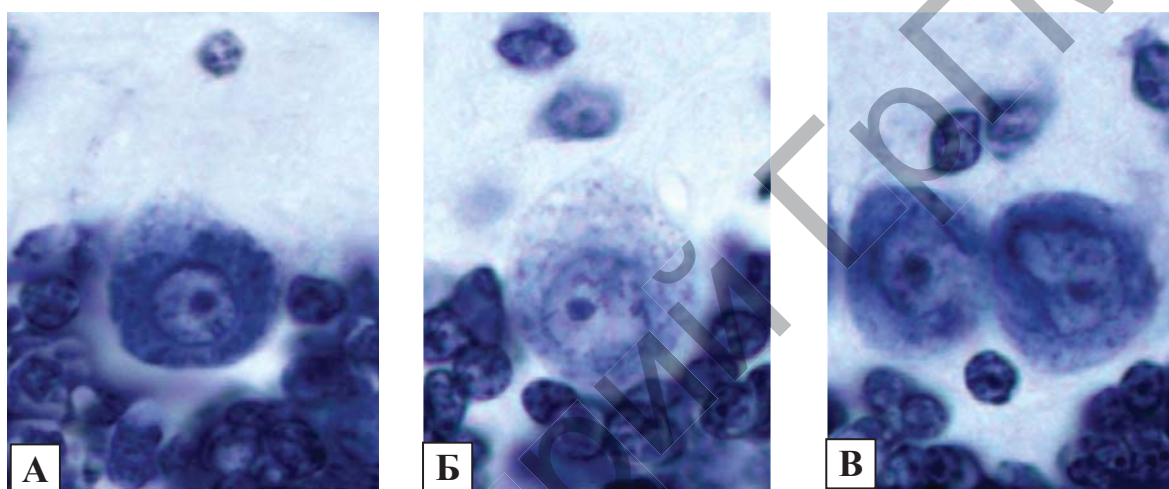


Рисунок 2.34. – Содержание РНК в нейронах Пуркинье и клетках-зернах коры мозжечка крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции), уменьшение ее в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое уменьшение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)

Окраска по методу Эйнарсона.

Ув. 1000. Цифровая микрофотография

Таким образом, холестаз в течение 20-ти суток сказывается на морфометрических показателях перикарионов и ядер нейронов Пуркинье и клеток-зерен. Применение УДХК с целью коррекции последствий холестаза в бóльшей степени улучшает показатели перикарионов, нежели ядер, хотя они несколько улучшаются, но все же остаются тяжелыми. При этом происходит снижение активности изучаемых оксидоредуктаз и содержания РНК при одновременном усилении активности КФ и ЛДГ. Коррекция наблюдаемых нарушений урсофальком приводит к некоторой нормализации активности оксидоредуктаз

(за исключением Г-6-ФДГ в клетках-зернах) и не столь высоким подъемам ЛДГ.

Структурные и гистохимические изменения в гистаминергических нейронах ядра E2 гипоталамуса при холестазах в течение 20-ти суток и их коррекция УДХК

Холестаз в течение 20-ти суток не приводит к изменению морфометрических показателей размеров и формы перикарионов гистаминергических нейронов в гистологических препаратах, окрашенных на выявление активности МАОБ. Применение УДХК не влияло на эти показатели (приложение, таблица 13).

При изучении гистологических препаратов, окрашенных по методу Ниссля, установлено, что происходит статистически достоверное увеличение большого радиуса на 5,5% ($Z=2,78$; $p=0,005$). Отмечена некоторая тенденция к увеличению периметра, площади и объема и удлинения тел нейронов. Введение урсофалька не сказывалось на изученных морфометрических показателях перикарионов (приложение, таблица 14).

Данное экспериментальное воздействие вызывает изменение активности ряда ферментов в гистаминергических нейронах. Так, активность МАО Б и СДГ остается сниженной на 21,6% ($Z=2,43$; $p=0,015$) и 12,1% ($Z=2,78$; $p=0,005$), соответственно (рисунки 2.35; 2.36). Активность ЛДГ приходит в норму. Активность остальных ферментов повышена: Г-6-ФДГ – на 9,6% ($Z=3,24$; $p=0,001$) (рисунок 2.38), НАДФН-ДГ – на 8,2% ($Z=2,43$; $p=0,015$), НАДН-ДГ – на 6,9% ($Z=2,55$; $p=0,011$) (рисунок 2.37), КФ – на 21,8% ($Z=3,0$; $p=0,003$) (рисунок 2.39). Использование УДХК несколько улучшает гистохимические показатели, однако о полной нормализации их говорить не приходится (приложение, таблица 15).

Таким образом, через 20 суток холестаза в цитоплазме гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса нарушена функция митохондрий и усиливается активность лизосом. Применение УДХК оправдывает себя, поскольку несколько нивелирует наблюдаемые при холестазах изменения размеров, формы и гистохимических показателей нейронов.

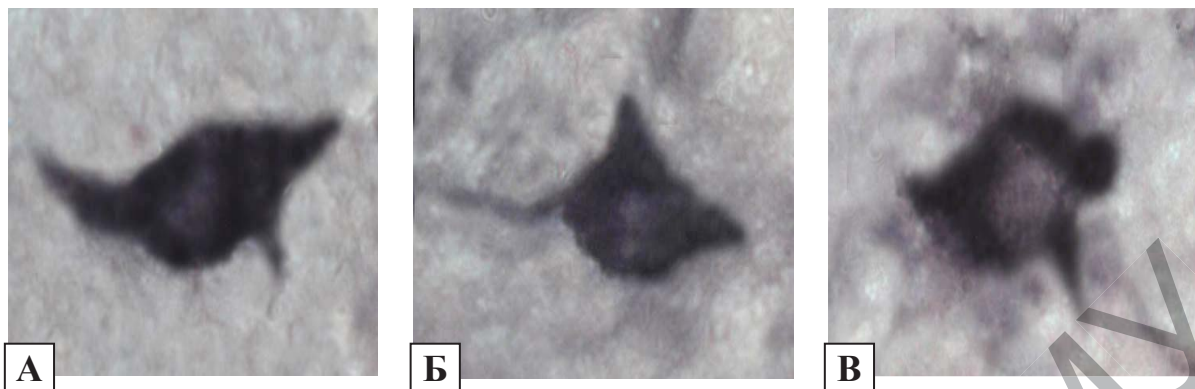


Рисунок 2.35. – Активность MAO Б в нейронах ядра E2 заднего гипоталамуса в контроле – А (20 суток после ложной операции), уменьшение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое уменьшение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)
Окраска по Зиматкину и др. Ув. 800. Цифровая микрофотография

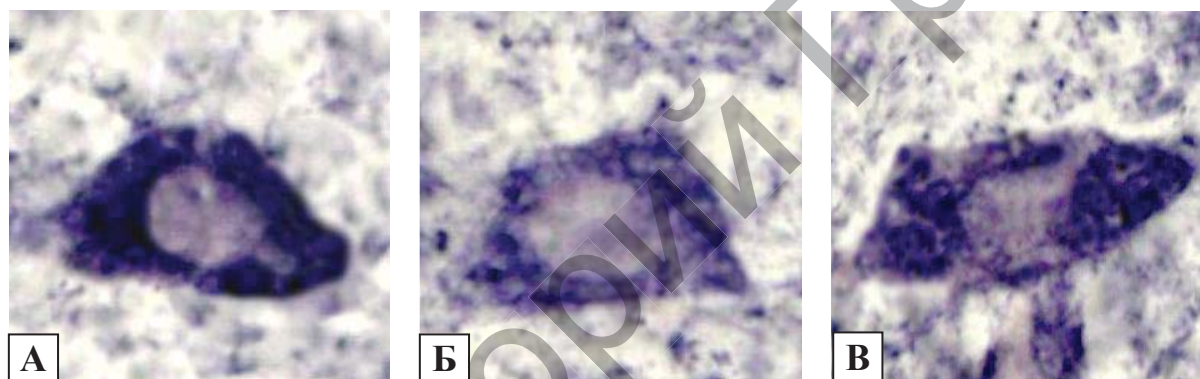


Рисунок 2.36. – Активность СДГ в нейронах ядра E2 заднего гипоталамуса в контроле – А (20 суток после ложной операции), снижение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое снижение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)
Окраска по Нахласу и др. Ув. 1000. Цифровая микрофотография

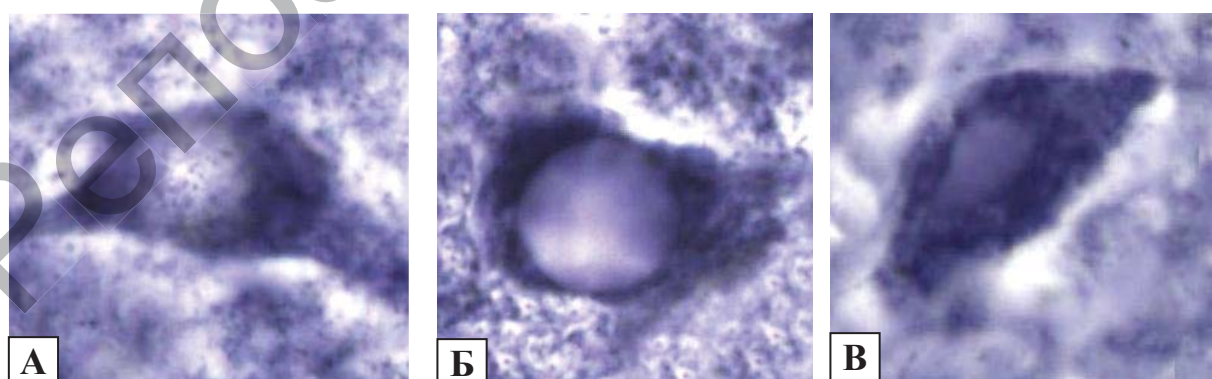


Рисунок 2.37. – Активность НАДН-ДГ в нейронах ядра E2 заднего гипоталамуса в контроле – А (20 суток после ложной операции), повышение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое повышение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)
Окраска по Нахласу, Уокеру, Зелигману. Ув. 1000. Цифровая микрофотография

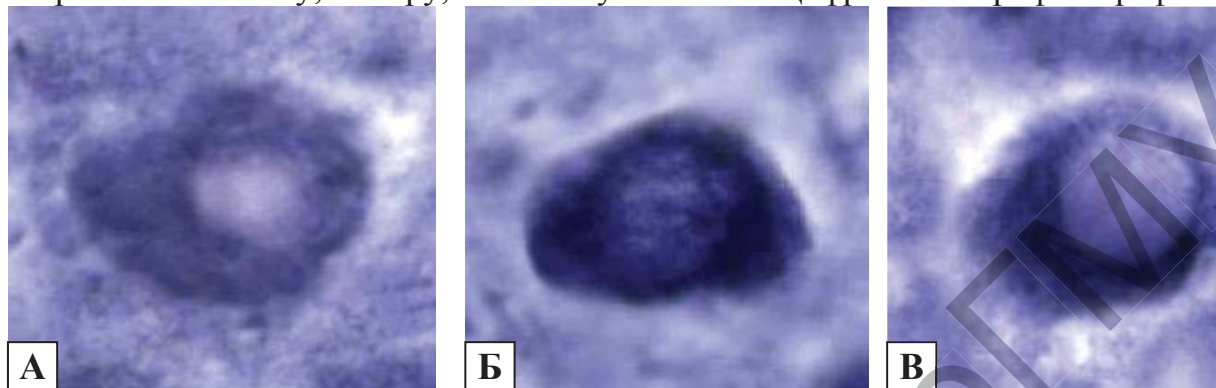


Рисунок 2.38. – Активность Г-6-ФДГ в нейронах ядра E2 заднего гипоталамуса в контроле – А (20 суток после ложной операции), повышение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое повышение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)
Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу. Ув. 1000. Цифровая микрофотография

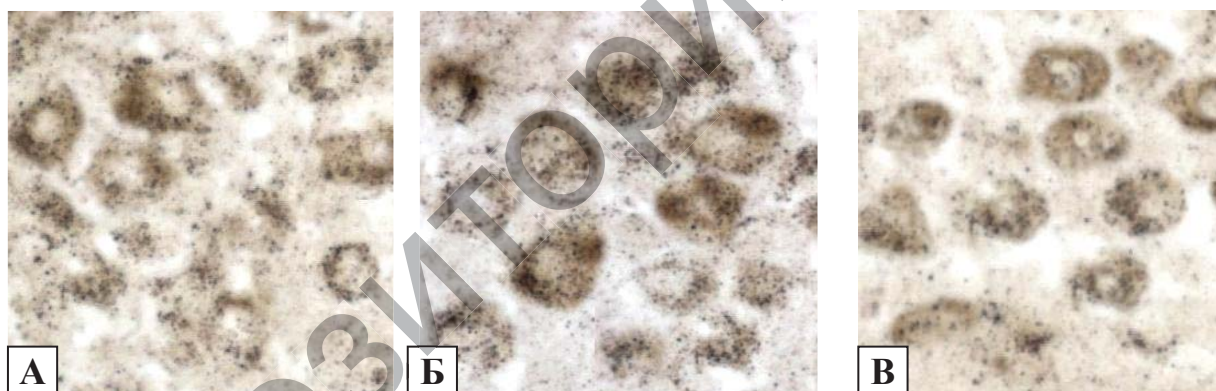


Рисунок 2.39. – Активность КФ в нейронах ядра E2 заднего гипоталамуса в контроле – А (20 суток после ложной операции), повышение в опыте – Б (20 суток холестаза) и некоторое повышение ее в опыте – В (20 суток холестаза и прием УДХК)
Окраска по Гомори. Ув. 400. Цифровая микрофотография

Заключение

20-суточный холестаз приводит к значительным изменениям показателей *сыворотки крови*, что соответствует литературным данным других авторов (Камышников, 2002, т. 2, с. 131-132). Применение УДХК как корректирующего препарата для

устранения последствий холестаза в течение 20 суток в целом можно оценивать положительно. Урсофальк нормализует исследованные биохимические показатели сыворотки крови, некоторые из которых приближаются к контрольным значениям (АлАТ, ЛДГ). Это подтверждается другими авторами, показавшими хороший эффект УДХК при лечении заболеваний печени (Рыжанкова, 2003; Kowdley, K.V 2000; Piotrowicz, A 1995). Кроме того, данный препарат благоприятно сказывается на размерах, форме и гистохимических показателях изучаемых нейронов. В группе животных с коррекцией урсофальком изменения невелики и в большинстве своем статистически значимо не отличаются от таковых в контроле. Это согласуется с данными авторов, показавших способность УДХК препятствовать процессам апоптоза во многих клетках, в том числе нервных (Rodrigues, 1998). Достигается это предотвращением возникновения реактивных кислородных радикалов, выхода цитохрома-с из митохондрий в цитоплазму и последующих активаций цитозольных каспаз и расщеплением ядерного фермента поли- (АДФ-рибозо)полимеразы (Rodrigues, 1999).

Таким образом, как видно из фактического материала, применение УДХК для коррекции нарушений, вызванных в нейронах мозга холестазом, улучшает практически все исследованные параметры, особенно в показателях холестерина, трансаминаз и ЛДГ, и несколько менее – билирубина. Поскольку состояние животных довольно тяжелое, то всякое улучшение хотя бы до среднего уровня, по нашему мнению, можно расценить как положительный эффект лечебных мероприятий.

Холестаз в течение 20-ти суток оказывает определенное отрицательное воздействие на изученные морфометрические показатели нейронов 2-го слоя *фронтальной коры* головного мозга. Коррекция последствий УДХК на данный вид клеток приводит к некоторому положительному эффекту. Однако следует учитывать тяжесть положения в коре (сморщивание нервных клеток, их гибель и др.), поэтому можно считать применение кислоты оправданным, так как площадь и объем перикарионов и ядер несколько увеличивается по сравнению с группой, где был один только холестаз без коррекции.

Подобная картина наблюдается среди клеток 3-го слоя

данной коры.

Холестаз в перикарионах нейронов 5-го слоя фронтальной коры головного мозга приводит к некоторому уменьшению большого и малого радиусов, что приводит к уменьшению периметра. Фактор элонгации уменьшается при неизменном форм-факторе, что вместе с уменьшением радиусов приводит к уменьшению площади и объема перикарионов. В опыте с коррекцией УДХК имеет место уменьшение большого радиуса и возрастание малого, что приводит к некоторому уменьшению периметра. Фактор элонгации снижается при одновременном увеличении форм-фактора, что вместе с изменениями радиусов приводит к незначительному уменьшению площади и некоторому уменьшению объема. Это можно объяснить тем фактом, что, как и при одном холестазе, так и в группе с коррекцией УДХК, имеет место наличие нейронов с сильно вытянутыми перикарионами (сморщенные нейроны или даже погибшие).

При изучении влияния холестаза на морфометрические показатели ядер 5-го слоя изучаемой коры установлено, что происходит некоторое увеличение большого радиуса и уменьшение малого радиуса, что практически не сказывается на данных периметра. А вот фактор элонгации существенно возрастает при одновременном уменьшении форм-фактора, что вместе с измененными радиусами приводит к уменьшению площади и объема ядер. Эти данные не имеют большой статистической достоверности между контролем и опытом, поскольку среднее квадратичное отклонение в опытной группе велико. Это связано с тем, что морфометрии подвергали нервные клетки как имеющие обычный вид (как в контроле), так и те, которые имеют сильно деформированные (вытянутые) перикарионы, а, соответственно, и ядра. В опыте с коррекцией последствий холестаза применением УДХК в ядрах клеток 5-го слоя имеет место некоторое уменьшение большого радиуса при одновременном уменьшении малого, что незначительно приводит к уменьшению периметра. Фактор элонгации не меняется вовсе, а форм-фактор несколько уменьшается, что приводит все же к уменьшению площади, однако не настолько, как при холестазе без коррекции. Объем все же несколько уменьшается, хотя статистически не достоверно.

Таким образом, применение УДХК оказывает

корректирующее действие на изученные морфометрические показатели перикарионов и ядер нейронов фронтальной коры мозга, нарушенные в результате холестаза.

Гистохимическое изучение показало, что 20-суточный холестаз вызывает изменение активности ферментов во всех изучаемых слоях коры больших полушарий фронтальной доли. Коррекция наблюдаемых явлений УДХК улучшает состояние нейронов, однако возврата показателей к исходным контрольным значениям не наблюдается. Но при таком тяжёлом состоянии как холестаз даже частичная коррекция нарушений, на наш взгляд, уже может рассматриваться как позитивное явление и улучшение функций нервных клеток.

Под действием УДХК происходит снижение активности СДГ, НАДН-ДГ и Г-6-ФДГ и содержания РНК. Активность КФ и ЛДГ, наоборот, возрастает, причем коррекционная доза урсофалька оказывает улучшение показателей только оксидоредуктаз, тогда как КФ и ЛДГ изменяются, но не столь существенно. Это можно объяснить, тем, что в нейронах имеют место деструктивные изменения, что подтверждает падение активности оксидоредуктаз и повышение КФ как маркерного фермента лизосом, может указывать на активную работу по «очистке»

измененных структур в нейронах. Повышение ЛДГ говорит, по-видимому, об усилении анаэробных процессов с целью компенсации недостатка энергии. На эти процессы, по-видимому, применение урсофалька оказывает не столь заметное действие.

Правомерно заключение: 1) 20-суточный холестаз приводит к изменениям всех изученных морфометрических показателей перикарионов и ядер во 2-м, 3-м и 5-м слоях коры фронтальной доли мозга; 2) применение урсофалька для коррекции последствий холестаза для нейронов мозга в целом можно расценить как умеренно положительное; 3) холестаз приводит к нарушению всех изученных гистохимических показателей нейронов исследованных слоев коры или в сторону уменьшения активности (СДГ, НАДН-ДГ и Г-6-ФДГ и содержания РНК), или в сторону повышения (КФ и ЛДГ), свидетельствующих о серьезных нарушениях метаболизма нейронов; 4) коррекция УДХК

улучшает гистохимические показатели нейронов 2-го, 3-го и 5-го слоев фронтальной доли коры мозга.

20-суточный холестаз в перикарионах нейронов 2-го слоя *теменной коры* больших полушарий головного мозга мало влияет на большой радиус и существенно влияет на малый. В целом периметр несколько уменьшается за счет разности радиусов. Фактор элонгации возрастает, но он статистически не достоверен, поскольку IQR в опыте велико. При такой расстановке показателей, от которых зависит площадь и объем перикарионов, происходит их уменьшение. Перикарионы нейронов в группе с коррекцией УДХК имеют несколько иные показатели. А именно: большой радиус возрастает практически настолько же, как при одном холестазе. Малый радиус меньше, чем в контроле, но несколько больше, чем при одном лишь холестазе. Периметр уменьшается весьма незначительно. Фактор элонгации не меняется, а форм-фактор несколько увеличивается. Эти изменения приводят к уменьшению площади, но не в такой мере, как при холестазе, а вот объем весьма незначительно увеличивается. Все эти изменения статистически не достоверны, поскольку они приближаются по своим значениям к контрольным цифрам (исключение составляет только периметр перикарионов). Все это может говорить о положительном влиянии корригирующего введения УДХК на перикарионы клеток данного слоя.

Ядра 2-го слоя клеток реагируют на холестаз уменьшением большого и малого радиусов, и, соответственно, уменьшением периметра. Фактор элонгации и форм-фактор несколько увеличиваются. При таком раскладе показателей площадь и объем ядер значительно уменьшается; причем периметр и объем – статистически достоверно. При приеме УДХК в ядрах не наблюдается столь значительных изменений параметров: все они статистически не достоверны, поскольку изменения в них незначительно отличаются от аналогичных контрольных значений. Все это может говорить о еще большем положительном эффекте применения УДХК с целью коррекции на ядра нейронов 2-го слоя коры теменной доли.

Исследование морфометрических показателей перикарионов нейронов 3-го слоя коры теменной доли мозга

крыс показало, что холестаза приводит к уменьшению большого радиуса, малого и периметра. Фактор элонгации возрастает, а форм-фактор – уменьшается, что приводит к уменьшению площади и объема перикарионов данного вида клеток. В группе с коррекцией УДХК имеет место возрастание большого радиуса при уменьшении малого; при этом периметр практически не меняется. Фактор элонгации возрастает, а форм-фактор уменьшается, что приводит к незначительному уменьшению площади и возрастанию объема. Это можно объяснить тем фактом, что в данном слое присутствуют нейроны с сильно вытянутыми перикарионами (сморщенные клетки), которые и дают соответствующую картину морфометрических показателей (уменьшение площади при одновременном увеличении объема).

Ядра клеток данного слоя при холестазе реагируют уменьшением большого и малого радиусов, уменьшением периметра. Происходит увеличение фактора элонгации и снижение форм-фактора, что при таком раскладе показателей приводит к уменьшению как площади, так и объема ядер. При коррекции холестаза УДХК в ядрах имеет место сходная картина: уменьшаются большой и малый радиусы, периметр, площадь и объем при увеличении фактора элонгации и форм-фактора.

Таким образом, применение УДХК с целью коррекции последствий холестаза в большей степени улучшает показатели перикарионов, нежели ядер, хотя они несколько улучшаются, но все же остаются значительными.

20-суточный холестаза приводит к изменению изученных морфологических показателей в перикарионах 5-го слоя теменной коры. Большой радиус не меняется, малый – уменьшается, хотя периметр уменьшается, но не столь существенно. Фактор элонгации возрастает, форм-фактор снижается. При таком раскладе показателей площадь и объем перикарионов уменьшаются. В группе с коррекцией последствий холестаза УДХК происходит незначительное уменьшение большого и малого радиусов, что приводит к незначительному уменьшению периметра. Фактор элонгации и форм фактор практически не меняются. Отсюда площадь и объем перикарионов незначительно уменьшаются.

В ядрах нейронов данного слоя коры при холестазе

происходит некоторое уменьшение большого радиуса, но более существенное – малого, периметр при этом уменьшается. Фактор элонгации несколько уменьшается, а форм-фактор идентичен контролю, что приводит в совокупности к уменьшению площади и объема ядер. Это связано с тем, что в этом слое присутствуют нейроны с сильно измененными (вытянутыми) перикарионами (сморщенные, погибшие и др.), что приводит к появлению, соответственно, и ядер сильно вытянутой формы. В группе с коррекцией УДХК эти показатели изменяются весьма незначительно, а именно: большой и малый радиусы несколько уменьшается, что приводит к незначительному уменьшению периметра. Фактор элонгации незначительно снижен при идентичном форм-факторе; все это показывает, что площадь и объем уменьшаются, но не настолько сильно, как при одном только холестазе.

Гистохимическое исследование показало, что 20-суточный холестаз приводит к снижению активности СДГ, НАДН-ДГ, Г-6-ФДГ и содержания РНК во всех изучаемых слоях клеток коры больших полушарий теменной доли головного мозга. Вместе с тем активность КФ и ЛДГ в данных структурах усиливается. Коррекция наблюдаемых явлений в группе крыс приемом ими лекарственного препарата урсофалька на протяжении эксперимента (20 суток) приводит к некоторому улучшению состояния гистохимических показателей. Снижение активности оксидоредуктаз все же имеет место, но оно не столь глубокое, как без коррекции. Хотя в отдельных структурах (2-й слой – фермент СДГ) улучшения вообще нет. Более существенные позитивные сдвиги отмечены в активности КФ (3-й и 5-й слои). Содержание РНК не так сильно уменьшается при коррекции урсофальком, и такое явление во 2-м и 5-м изучаемых слоях клеток.

На основании проделанной работы можно сделать заключение: 1) холестаз в течение 20-ти суток изменяет все изученные морфометрические показатели перикарионов и ядер во 2-м, 3-м и 5-м слоях коры теменной доли мозга; 2) применение урсофалька для коррекции последствий холестаза дает некоторый положительный эффект на изученные морфометрические параметры

перикарионов и ядер; 3) холестаз приводит к снижению

активности одних ферментов (СДГ, НАД-ДГ, Г-6-ФДГ и содержание РНК) и повышению активности других (ЛДГ, КФ) во всех изученных слоях нейронов теменной доли коры, что говорит о существенных изменениях нейронов; 4) применение УДХК несколько улучшает гистохимические показатели нейронов 2-го, 3-го и 5-го слоев теменной доли коры мозга.

Изучение *коры мозжечка* крыс показало, что 20-суточный холестаз приводит к изменению морфометрических показателей перикарионов нейронов Пуркинье. Большой радиус и малый, периметр, форм-фактор – уменьшаются. Фактор элонгации возрастает, что приводит к уменьшению площади и объема перикарионов данного вида клеток. В группе с коррекцией УДХК большой, малый радиусы, фактор элонгации, форм-фактор, площадь и объем несколько повышаются, а периметр несколько уменьшается. Однако все эти колебания составляют всего 1-2% от исходных контрольных значений, что может говорить в целом о положительном эффекте от применения УДХК. В группе с одним только холестазом, несмотря на увеличение фактора элонгации на 7,0%, статистической достоверности нет, поскольку в данном слое присутствуют нейроны с сильно вытянутыми перикарионами (сморщенные клетки), однако их количество не настолько велико, чтобы повлиять на статистическую картину.

Ядра клеток Пуркинье при холестазе реагируют уменьшением большого, малого радиусов и периметра. Происходит увеличение фактора элонгации и снижение форм-фактора, что приводит к уменьшению площади и объема ядер. При коррекции холестаза применением УДХК в ядрах происходит увеличение большого радиуса, периметра и фактора элонгации. А малый радиус, форм-фактор, площадь и объем уменьшаются. Но эти данные, особенно малый радиус, площадь и объем, меньше, чем в группе с холестазом.

Холестаз в течение 20-ти суток приводит к изменению морфометрических показателей перикарионов нейронов клеточных зерен коры мозжечка крыс. Большой радиус и малый, периметр – уменьшаются. Фактор элонгации и форм-фактор возрастают, что приводит к уменьшению площади и объема перикарионов данного вида клеток. В группе с коррекцией УДХК также большой, малый радиусы и периметр уменьшаются, но не так

сильно, как при одном лишь холестазах. Фактор элонгации увеличивается, а форм-фактор не меняется, что приводит к незначительному уменьшению площади и объема. Это можно объяснить тем фактом, что в этом слое присутствуют нейроны с сильно вытянутыми перикарионами (сморщенные клетки), которые и дают соответствующую картину морфометрических показателей (уменьшение площади при одновременном увеличении объема), однако их, несомненно, меньше, чем в группе с одним лишь холестазом.

Ядра клеток данного вида при холестазах реагируют уменьшением большого и малого радиусов, уменьшением периметра. Происходит увеличение фактора элонгации и снижение форм-фактора, что при таком раскладе показателей приводит к уменьшению как площади, так и объема ядер. При коррекции холестаза применением УДХК в ядрах имеет место сходная картина: уменьшаются большой и малый радиусы, периметр, фактор элонгации, площадь и объем, при увеличении форм-фактора. Но эти данные меньше, чем в группе с холестазом.

Как видно из проведенного исследования, 20-суточный холестаз приводит к изменениям во всех изучаемых структурах коры мозжечка гистохимических показателей. Происходит снижение активности изучаемых оксидоредуктаз и содержания РНК, при одновременном усилении активности КФ и ЛДГ. Коррекция наблюдаемых явлений урсофальком приводит к некоторому улучшению показателей в плане оксидоредуктаз (за исключением Г-6-ФДГ в клетках-зернах) и не столь высоким подъемом ЛДГ.

На основании проделанной работы правомерно заключение:

- 1) холестаз в течение 20-ти суток изменяет все изученные морфометрические показатели перикарионов и ядер клеток Пуркинье и клеток-зерен коры мозжечка;
- 2) применение урсофалька для коррекции последствий холестаза дает некоторый положительный эффект на изученные морфометрические параметры перикарионов и ядер нейронов коры мозжечка;
- 3) холестаз приводит к снижению активности изучаемых оксидоредуктаз и содержания РНК при одновременном усилении активности КФ и ЛДГ во всех исследованных структурах коры мозжечка;
- 4) коррекция наблюдаемых нарушений УДХК приводит к некоторому улучшению показателей в плане оксидоредуктаз

(за исключением Г-6-ФДГ в клетках-зернах) и не столь высоким подъемом ЛДГ.

При исследовании *гистаминергических нейронов* ядра E2 гипоталамуса крыс после 20-ти суток холестаза определена некоторая положительная динамика от применения УДХК, поскольку все показатели имеют не столь разнящиеся отличия от контрольных значений. Это дает основание заключить, что в целом наблюдается положительный эффект УДХК.

Глава 3

СТРУКТУРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МОЗГЕ ПРИ НАРУЖНОМ ОТВЕДЕНИИ ЖЁЛЧИ С ЦЕЛЬЮ УСТРАНЕНИЯ ЖЁЛЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ

В последние годы гастроэнтерология имеет значительные успехи и достижения. Ведущее место стали занимать методы эндоскопической диагностики и лечения некоторых заболеваний. Это касается в частности патологии гепатобилиарной системы и хирургического лечения холестаза, при котором восстановление пассажа жёлчи в физиологическом направлении является одним из условий лечения и дает хорошие отдаленные результаты (Драженков, 1999).

Декомпрессию жёлчных путей, как первый этап оперативного вмешательства, чаще применяют у пациентов старческого возраста с сопутствующими заболеваниями, при длительной и выраженной желтухе, гнойном холангите и печеночной недостаточности (Андреев и др., 1998; Павелкин и др., 2001). После улучшения состояния пациентов, примерно через 1-2 недели (от 3 до 34 дней, в среднем 12 дней (Пипия и др., 1990) или в среднем $17,4 \pm 6,5$ дней (Гордеев и др., 1986)), а в тяжелых случаях через 1-2 месяца, проводится второй этап операции – сама холецистэктомия (Бебуришвили и др., 1998; Голубев и др., 2001; Меньшиков и др., 2001). Причем последняя должна проводиться в обязательном порядке, поскольку наступающее в 90% случаев улучшение состояния пациента и начавшийся процесс нормализации показателей крови – это явление временное. В 80,5% случаев декомпрессия является эффективным средством при подготовке пациентов к более сложным радикальным операциям (Глушков и Кубачев, 1999). Уже через трое суток после декомпрессии жёлчных путей отмечают усиление кровообращения паренхимы печени, уменьшение деструктивных изменений печеночных клеток и нормализацию показателей крови (Нагорный, 2000), при этом происходит также нормализация

структур стенки общего жёлчного протока (Хачатрян, 1999). Декомпрессия жёлчных путей также эффективней при остром холецистите с давностью более четырех суток, когда в патологический процесс вовлекается поджелудочная железа (Гарипов и др., 2002).

Вместе с тем, использование в клинической практике хирургами декомпрессии жёлчных путей с целью их санации, создаёт прямо противоположную ситуацию, когда имеющаяся гипертензия сменяется резким падением давления в жёлчной протоковой системе печени.

Ранее нами подробно изложены изменения, развивающиеся в организме животных и человека при холестазах (Емельянчик и Зиматкин, 2011). Вместе с тем хотелось бы обратить внимание читателей на ряд нарушений в организме и возможности их коррекции путём отведения желчи и декомпрессии желчевыводящих путей и рассмотреть некоторые отрицательные последствия данной процедуры.

Эндотоксемия. Установлено, что при механической желтухе из желудочно-кишечного тракта бактерии с током крови и лимфы проникают в печень. Здесь возбудители инфекции, в основном кишечная палочка (*E. coli*), усиливают начавшиеся воспалительные и некротические процессы (Третьяков, 1998). При этом фагоцитарная функция купферовских клеток значительно снижается, вплоть до полного угнетения, вместе с тем пропорционально возрастает уровень эндотоксемии (Li et al., 1998). В эксперименте на кроликах при обструкции жёлчных протоков уже через 12 ч по анализам крови наблюдали первые признаки сепсиса, а через 48 ч после операции в гепатоцитах определяли снижение содержания АТФ и дыхательной активности митохондрий, не сопряженной с окислительным фосфорилированием (Jia-hong Dong et al., 2000). При моделировании острого обструктивного холецистита на собаках (наличие инфекции в холедохе) некоторые животные погибали уже на 2-е сутки после операции (Суздальцов и др., 1993).

Несмотря на устранение жёлчной гипертензии и постепенную нормализацию биохимических показателей, последствия эндотоксемии сохраняются еще длительное время

(Жидовинов, 1987).

Сосудистый компонент. Установлено, что у пациентов, оперированных по поводу механической желтухи, развивается гиповолемия, повышается резистентность сосудов, сильно страдает микроциркуляторное русло. В эксперименте показано восстановление всех этих показателей уже через сутки после восстановления тока жёлчи после 3-суточного холестаза (Агафонов и др., 1979). Однако при продолжении истечения жёлчи первый положительный эффект быстро проходит (он связан с отсутствием патологических рефлексов на сердце и сосуды), наступает стадия декомпенсации и животные погибают.

Страдает сосудистая система печени из-за действия кишечных эндотоксинов, особенно на 5-8-е сутки от начала дренирования жёлчных путей (Жидовинов, 1989), что является причиной гибели гепатоцитов и развитию печеночной недостаточности как ответной реакции органа на устранение портального давления (Рябцев и Соломка, 1994). Свою лепту в эти процессы вносят большие уровни жёлчных кислот и билирубина в крови, поскольку после устранения гипертензии их количество нормализуется очень медленно, особенно последнего (Norman, 1984).

Перекисное окисление липидов. Его активизация в основном связана с нарушением обмена глутатиона – сильного водорастворимого антиоксиданта, происходит накопление продуктов метаболизма, дезинтегрируя работу всех мембран клетки (Гавриленко и др. 1991). Характеризуя прооксидантно-антиоксидантное состояние организма, мы установили стабилизацию всех показателей только к концу 3-й недели после операции (Лузина, 2000).

Сохраняется сниженная *иммунологическая защита* организма: клеточные и гуморальные звенья, их стабилизация происходит только к 10-12-м суткам (Воронцов, 1996; Овчинников и др., 1991). У пациентов по мере увеличения срока механической желтухи происходит снижение антиэндотоксиновых антител (гуморальный иммунитет), что напрямую коррелирует с уровнем билирубина в сыворотке крови; но по мере восстановления оттока жёлчи в кишечник эти явления уменьшаются (Волков и др., 2001).

Наружное истечение *желчи* приводит к потере некоторого ее количества, выключая компоненты жёлчи из энтерогепатической циркуляции. Все это плохо сказывается на целом ряде физиологических процессов: страдают все виды обмена веществ (Ганиткевич, 1980,1984).

При состоянии стаза-декомпрессии происходит изменение структуры почечных телец, приводящее к появлению белка в моче и нарушению *водно-электролитного* обмена (Кизюкевич, 2005).

Страдает система свертывания крови в виде *гиперкоагуляции* или иногда *гипокоагуляции* (Дубровщик и др., 2000;

Мишалов и др., 2000).

Кроме того, имеются факторы, напрямую и/или косвенно указывающие на причастность структур головного мозга в ситуациях холестаза и/или декомпрессии.

Во-первых, страдает *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая* система за счет развития эндотоксемии. Происходит повышение уровня нейромедиаторов в крови при одновременном подавлении их биосинтеза (Золотухин, 2000).

Во-вторых, нарушается обмен биологически активных веществ, выступающих в роли *нейромедиаторов*. Так, показано уменьшение количества серотонина в крови у пациентов с механической желтухой. По мнению авторов, это связано с усилением метаболизма триптофана как ответной реакции гепатоцитов на стресс. Количество дофамина и его производных, наоборот, возрастает (Мармыш и Милешко, 2002).

В-третьих, холестаз вызывает активизацию деятельности *эндокринной системы*, которая в свою очередь работает тесно с нервной. Происходит сбой в выведении адренокортикотропного гормона гипофиза и гипоталамического простагландина 2-альфа (Swain et al., 1995). Происходят изменения в железистой части гипофиза, надпочечниках и щитовидной железе уже через сутки после начала холестаза (Туревский и др. 1993; Мацюк, 1993).

Безусловно, степень влияния перечисленных факторов зависит от срока холестаза, пред- и послеоперационного лечения, продолжительности отведения жёлчи, послеоперационных осложнений, отсюда имеет место некоторое разночтение в

трактовке полученных результатов, что ни в коей мере не отражается на общей картине происходящих процессов в организме.

Таким образом, результаты клинических и экспериментальных исследований, проведенных в разных учреждениях, однозначно указывают на полиорганное, системное поражение организма, наблюдаемое при холестазах-отведении жёлчи. Одним из важнейших звеньев патогенеза подобных состояний является ЦНС. Её изменения при этом состоянии изучены недостаточно, поскольку литературные данные, показывающие морфологические изменения нервных клеток при холестазах-отведении жёлчи, отсутствуют.

В клинической практике у пациентов с гепатобилиарными заболеваниями невозможно стандартизировать и подобрать группы с идентичными исходными условиями, течением и лечением данного вида патологии. Такое возможно только в эксперименте на животных: сроки подпеченочного холестаза, восстановление тока жёлчи, отсутствие сопутствующих заболеваний и лечебных мероприятий – все это идентично у всех особей, поскольку можно в динамике проследить и точно указать на те морфологические (физиологические и биохимические) изменения, происходящие в такой важной регулирующей системе, как нервная. Для этого нами использована модель создания подпеченочного холестаза в течение 10-ти суток (когда наблюдаются наибольшие изменения в структурах головного мозга) и последующей 3-суточной наружной декомпрессии для устранения жёлчной гипертензии по методике Кизюкевича (2005), как наиболее адаптированная по срокам исследования.

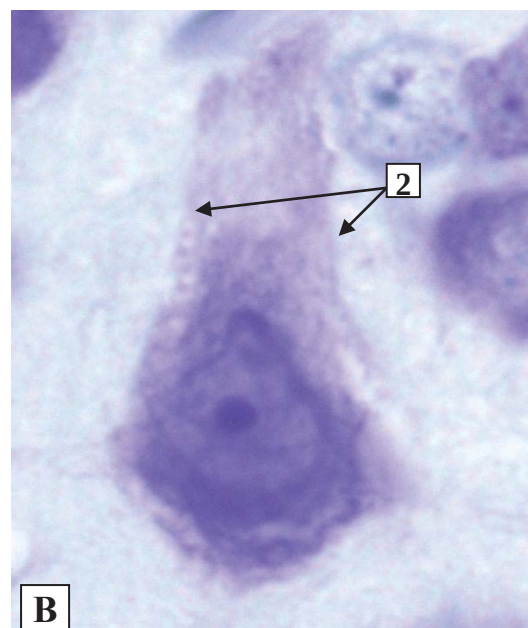
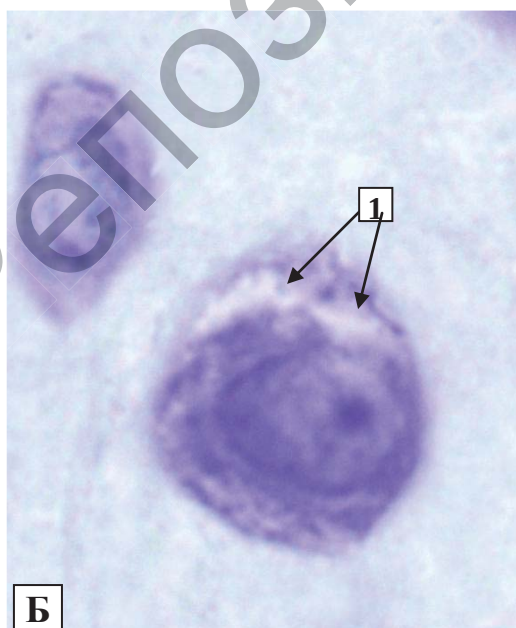
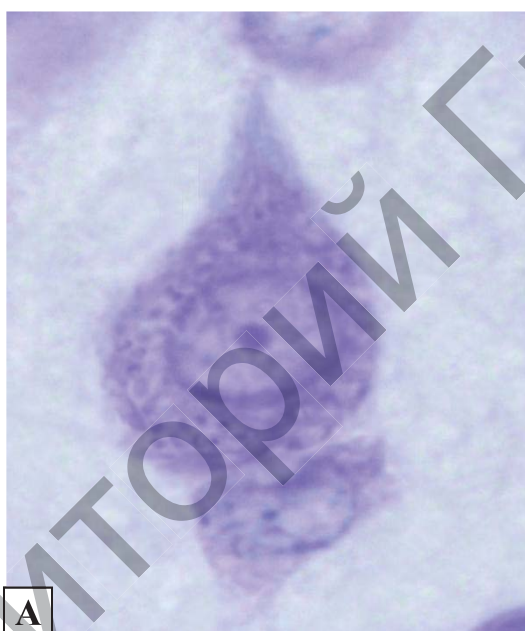
Поскольку из проведенных нами ранее исследований (Емельянчик и Зиматкин, 2011) установлено, что наибольшие изменения наблюдаются во фронтальной, теменной коре и коре мозжечка, решено было исследовать реакцию нейронов именно этих отделов мозга на состояние холестаза и последующего отведения жёлчи.

Структурные и гистохимические изменения в нейронах теменной коры головного мозга при холестазе

**в течение 10-ти суток и последующих 3-х суток
отведения желчи**

Гистологические изменения в теменной коре мозга.

Результаты гистологического исследования теменной коры мозга выявили значительные структурные изменения нейронов и нейроглии во всех слоях. Происходит деформация ядер, вакуолизация цитоплазмы, расширение апикального отростка (рисунки 3.1; 3.2). Во всех слоях, кроме сморщенных, выявляются погибшие нейроны (рисунок 3.3). Отмечены процессы сателлитоза и нейронофагии измененных нервных клеток (рисунки 3.4-3.6).

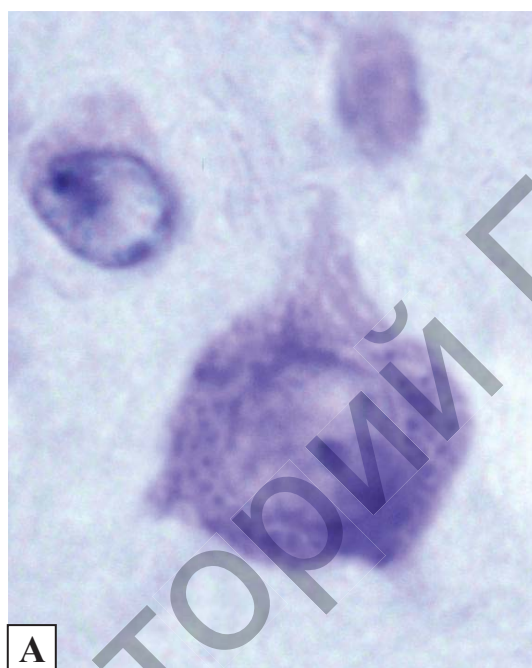


1 – вакуоли в цитоплазме нейрона; 2 – апикальный отросток расширен, ядро как бы сдавлено с боков в апикальной части

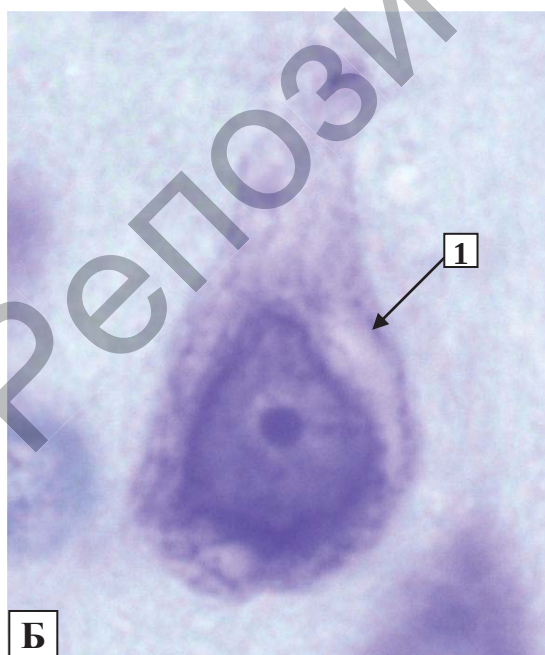
Рисунок 3.1. – Нейроны 3-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и в опыте (10 суток холестаза и последующих 3-х суток отведения жёлчи) – Б и В

Окраска по методу Ниссля.

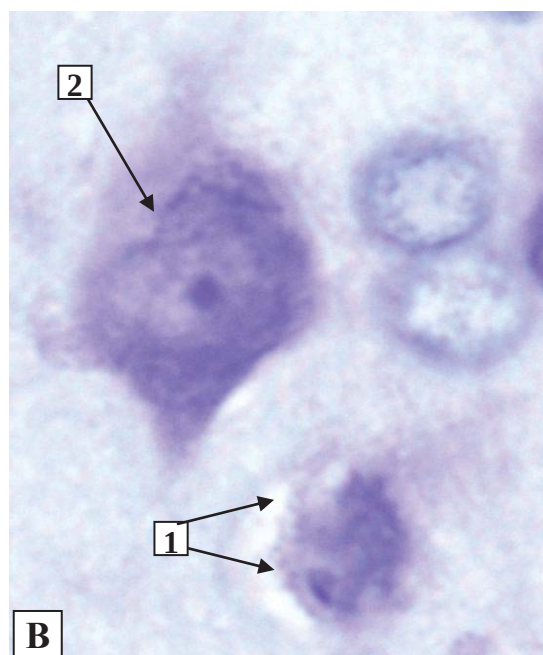
Ув. 1000. Цифровая микрофотография



А



Б

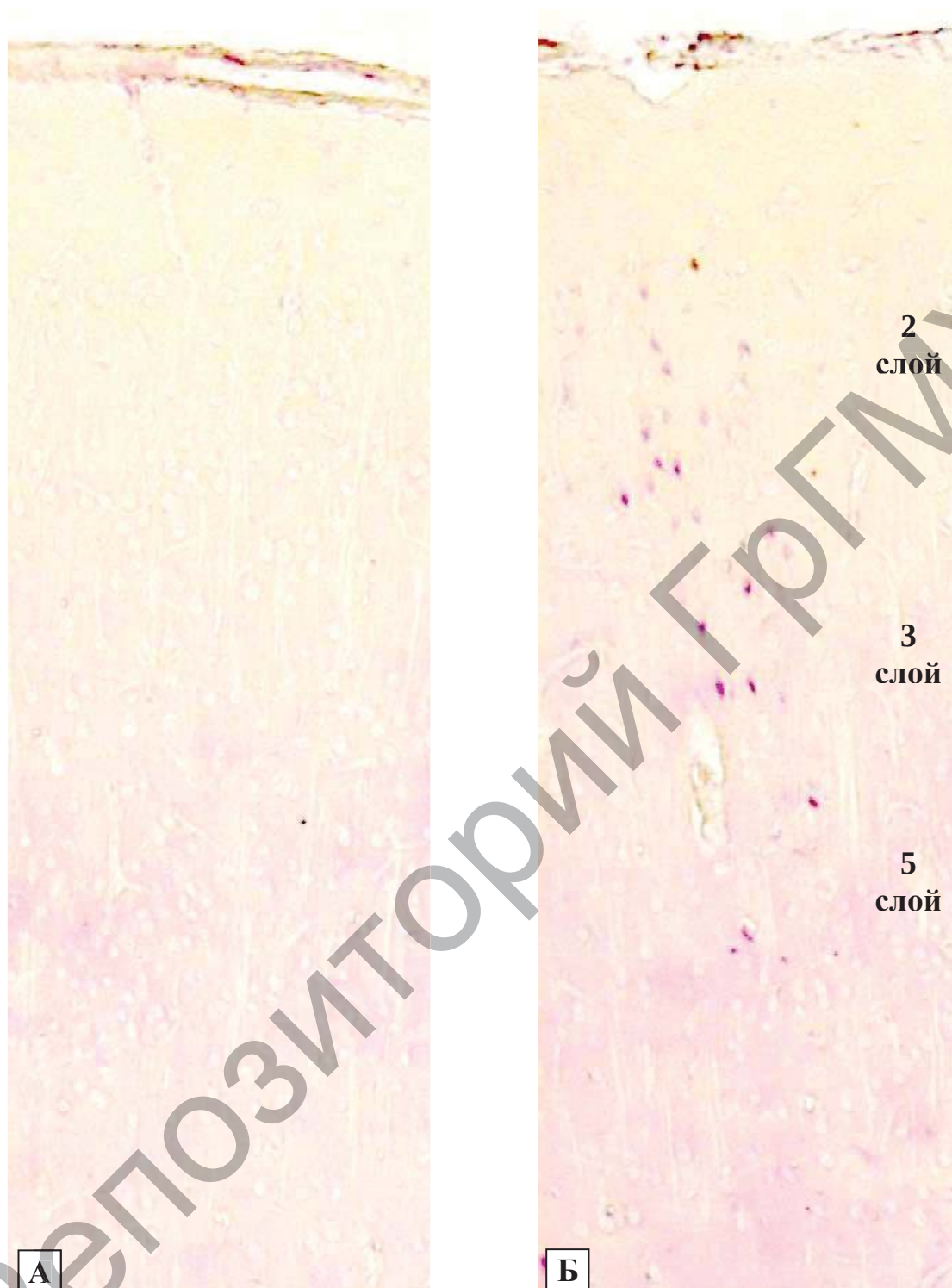


В

- 1 – вакуоли в цитоплазме нейрона;
2 – в апикальной части ядра деформация

**Рисунок 3.2. – Нейроны 5-го слоя теменной коры мозга крыс
в контроле – А (13 суток после ложной операции) и
в опыте (10 суток холестаза и последующих трех суток
отведения жёлчи) – Б и В**

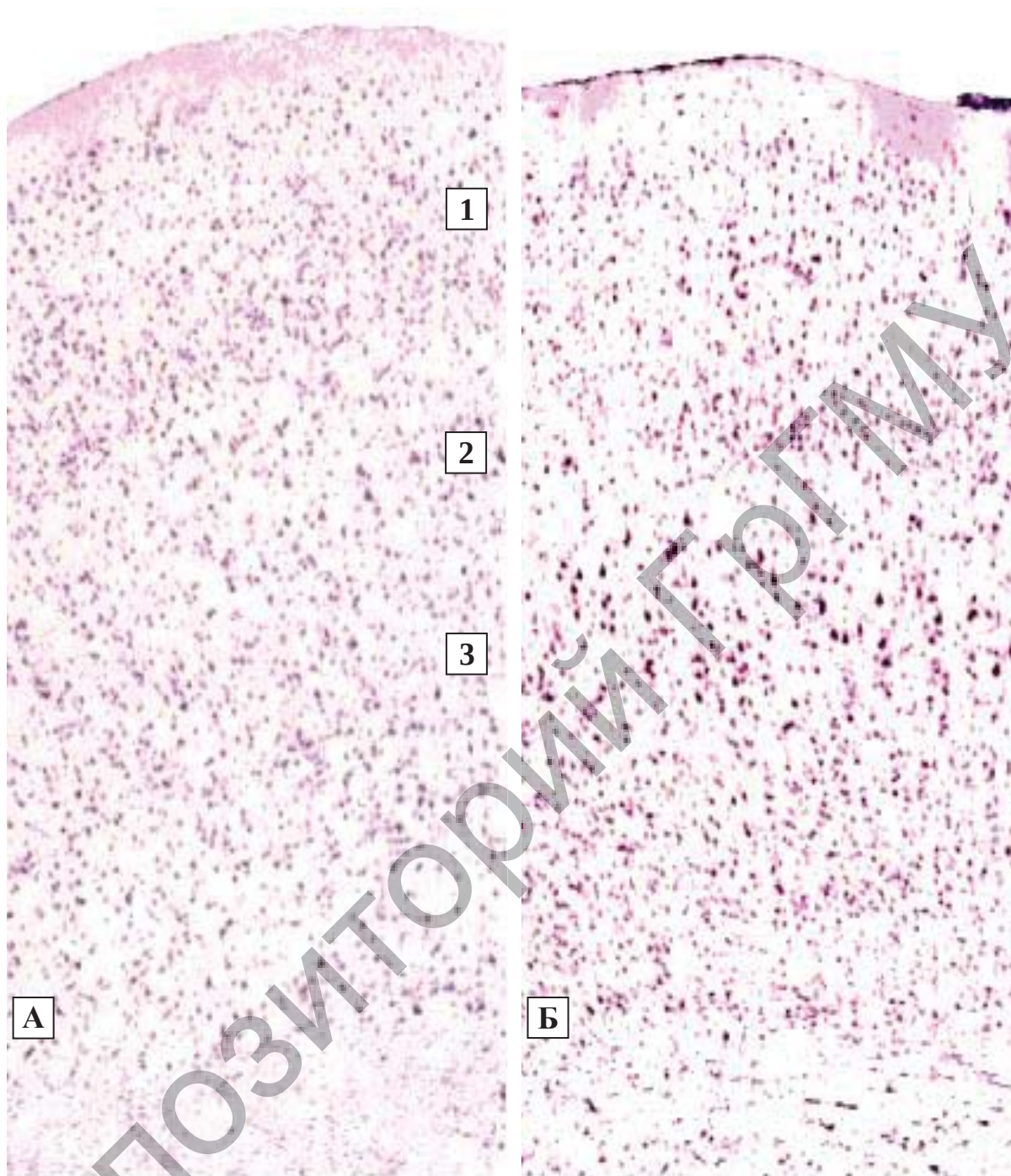
Окраска по методу Ниссля.
Ув. 1000. Цифровая микрофотография



**Рисунок 3.3. – Теменная кора головного мозга контрольных крыс –
А (13 суток после ложной операции) и погибшие нейроны
бордового цвета в опыте – Б (10 суток холестаза и
последующих 3-х суток отведения жёлчи)**

Окраска по методу Викторова.

Ув. 25. Цифровая микрофотография

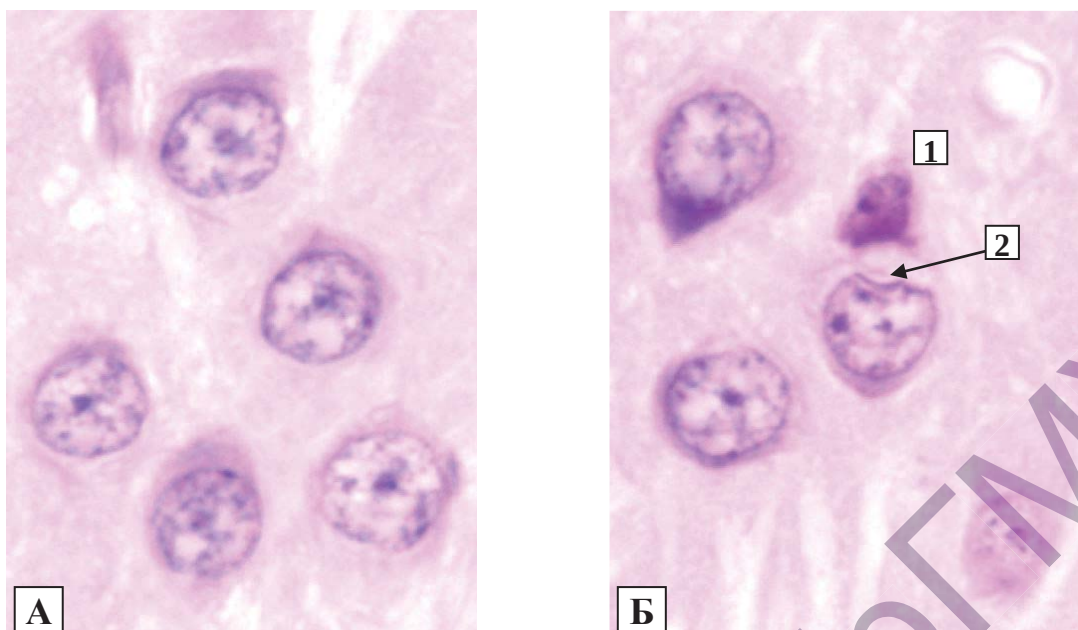


1 – 2 слой; 2 – третий слой; 3 – пятый слой

Рисунок 3.4. – Участок теменной доли коры больших полушарий головного мозга крыс – А (13 суток после ложной операции); в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих 3-х суток отведения жёлчи) – в 3-м и 5-м слоях видны сморщенные клетки черного цвета

Окраска гематоксилином и эозином.

Ув. 40. Цифровая микрофотография



1 – сморщенный нейрон; 2 – углубление в апикальной части ядра

Рисунок 3.5. – Нейроны 2-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи) – черного цвета – начавшиеся процессы сморщивания клетки в апикальной части, ядро в этом месте имеет углубление (отмечено стрелкой)

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 800. Цифровая микрофотография

Результаты морфометрии нейронов 2-го слоя.

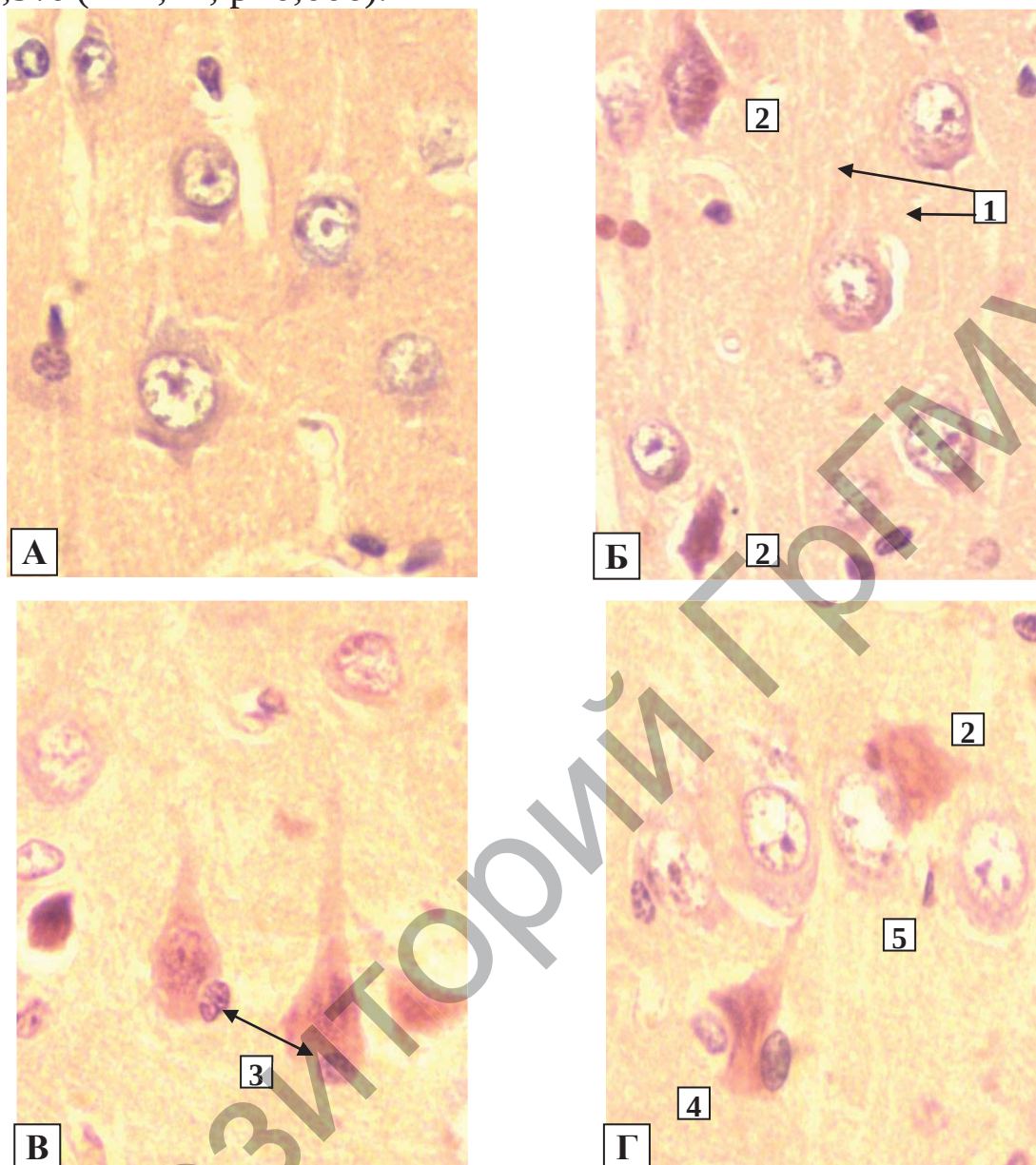
Десятисуточный холестаз и последующее отведение желчи в течение

3-х суток в перикарионах нервных клеток 2-го слоя теменной коры мозга крыс приводит к уменьшению: большого радиуса на 5,1% ($Z=2,74$; $p=0,006$), малого – на 4,8% ($Z=2,74$; $p=0,006$) и периметра – на 7,9% ($Z=2,74$; $p=0,006$), площади и объема – на 12,6% ($Z=2,74$; $p=0,006$) и 18,1% ($Z=2,74$; $p=0,006$), соответственно.

Ядра нейронов имеют сходную картину: здесь происходит изменение всех показателей, но статистически достоверно уменьшаются: периметр – на 6,4% ($Z=2,74$; $p=0,006$), площадь – на 13,0% ($Z=2,74$; $p=0,006$) и объем – на 16,9% ($Z=2,37$; $p=0,018$) (приложение В, таблица В5.7).

В нейронах 3-го слоя происходит уменьшение большого радиуса, малого радиуса, периметра, площади и объема, соответственно, на 10,4% ($Z=2,56$; $p=0,011$), 9,2% ($Z=2,74$; $p=0,006$), 9,8% ($Z=2,56$; $p=0,011$), 18,7% ($Z=2,74$; $p=0,006$) и

27,9% ($Z=2,74$; $p=0,006$).



1 – апикальный отросток расширен; 2 – сморщенные нейроны;
3 – сателлитоз сморщенных нейронов; 4 – нейронофагия сморщенного нейрона; 5 – деструктивно измененные нейроны

Рисунок 3.6. – Нейроны 5-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих 3-х суток отведения жёлчи)

Окраска гематоксилином и эозином с докраской резорцином.
Ув. 400. Цифровая микрофотография

Сходная картина с ядрами этих клеток: уменьшаются показатели: периметра, площади и объема на 4,9% ($Z=2,01$; $p=0,045$), 12,9% ($Z=2,19$; $p=0,029$) и 18,2% ($Z=2,19$; $p=0,028$),

соответственно (приложение, таблица 23).

При 10-суточном холестазе и последующем отведении жёлчи в перикарионах нейронов 5-го слоя теменной коры головного мозга происходит: уменьшение большого радиуса на 9,0% ($Z=2,37$; $p=0,018$), уменьшение малого радиуса на 9,8% ($Z=2,74$; $p=0,006$), уменьшение периметра на 7,9% ($Z=2,37$; $p=0,018$), уменьшение площади и объема на 16,5% ($Z=2,37$; $p=0,018$) и 21,6% ($Z=2,56$; $p=0,011$), соответственно.

В показателях ядер данного слоя отмечено уменьшение всех изучаемых параметров, но достоверно уменьшаются: малый радиус – на 7,3% ($Z=2,01$; $p=0,045$), периметр – на 4,8% ($Z=2,01$; $p=0,045$), форм-фактор – на 2,3% ($Z=2,37$; $p=0,018$) (приложение, таблица 24).

Таким образом, десятисуточный холестаз и последующее 3-суточное отведение жёлчи оказывает воздействие на все изученные морфометрические показатели перикарионов и ядер нейронов теменной коры головного мозга экспериментальных животных.

Результаты гистохимического исследования

Десятисуточный холестаз и последующее 3-суточное отведение жёлчи из организма приводят к снижению активности оксидоредуктаз в теменной коре мозга. Так, активность СДГ снижается во 2-м слое на 32,3% ($Z=2,74$; $p=0,006$), в 3-м – на 41,0% ($Z=2,74$; $p=0,006$) и в 5-м – на 12,6% ($Z=2,01$; $p=0,045$) (рисунки 3.7-3.9). Активность НАДН-ДГ у опытных крыс во 2-м слое нейронов снижается на 9,8% ($Z=2,74$; $p=0,006$), в 3-м и 5-м слоях снижение статистически не достоверное (рисунок 3.10). Г-6-ФДГ во всех исследованных слоях уменьшает свою активность в перикарионах нейронов на 6,1% ($Z=2,19$; $p=0,029$), 17,3% ($Z=2,74$; $p=0,006$) и 18,0% ($Z=2,19$; $p=0,029$), соответственно, во 2-м, 3-м и 5-м слоях коры после эксперимента (рисунки 3.11-3.13). КФ усиливает свою активность во всех слоях: во 2-м – на 8,2% ($Z=-2,74$; $p=0,006$), 3-м – на 44,2% ($Z=-2,74$; $p=0,006$), в 5-м – на 22,8% ($Z=-2,74$; $p=0,006$) по сравнению с контрольными значениями (рисунки 3.14; 3.15). Активность ЛДГ усиливается во 2-м слое на 28,9% ($Z=-2,74$; $p=0,006$), в 3-м слое снижается на 9,7% ($Z=2,74$; $p=0,006$), и повышается в 5-м слое на 14,0% ($Z=-2,56$; $p=0,011$) по

сравнению с контролем (рисунки 3.16-3.18). После опыта содержание РНК уменьшается в 3-м слое на 10,7% ($Z=2,56$; $p=0,011$), в 5-м – на 10,6% ($Z=2,74$; $p=0,006$) по сравнению с контрольными значениями (рисунки 3.19-3.21; приложение, таблица 25).

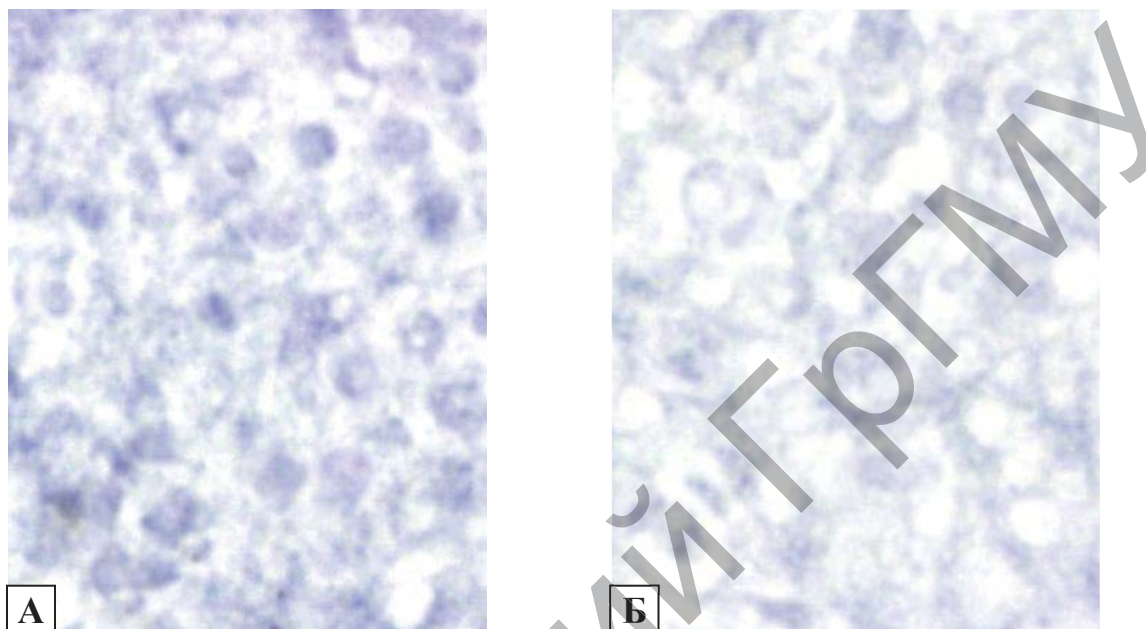


Рисунок 3.7. – Активность СДГ в нейронах 2-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и снижение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Нахласу и др. Ув. 400. Цифровая микрофотография

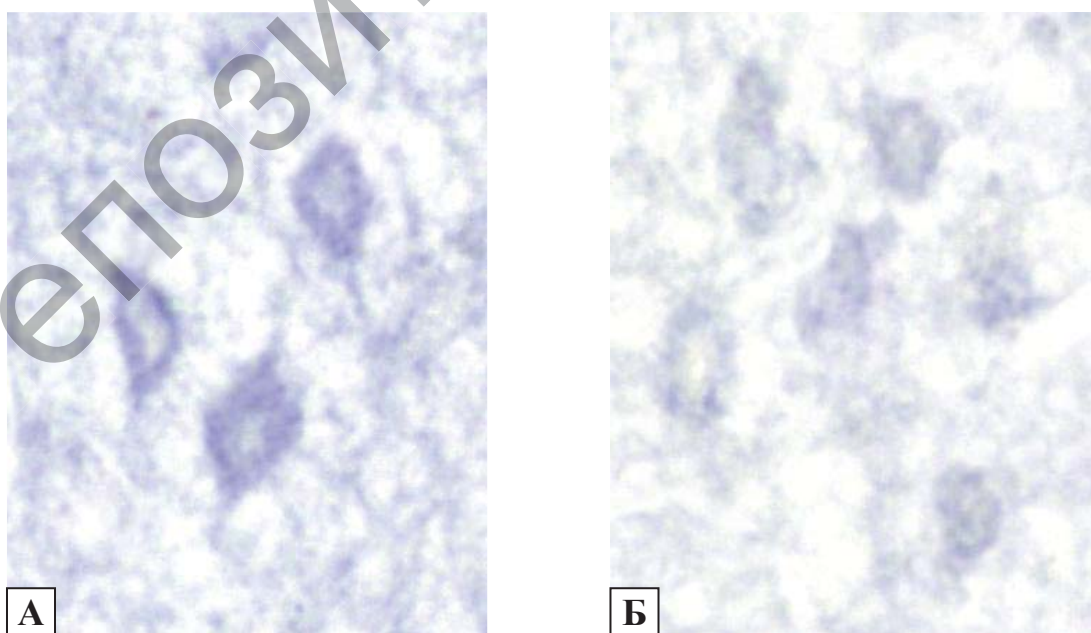


Рисунок 3.8. – Активность СДГ в нейронах 3-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и снижение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Нахласу и др. Ув. 400. Цифровая микрофотография

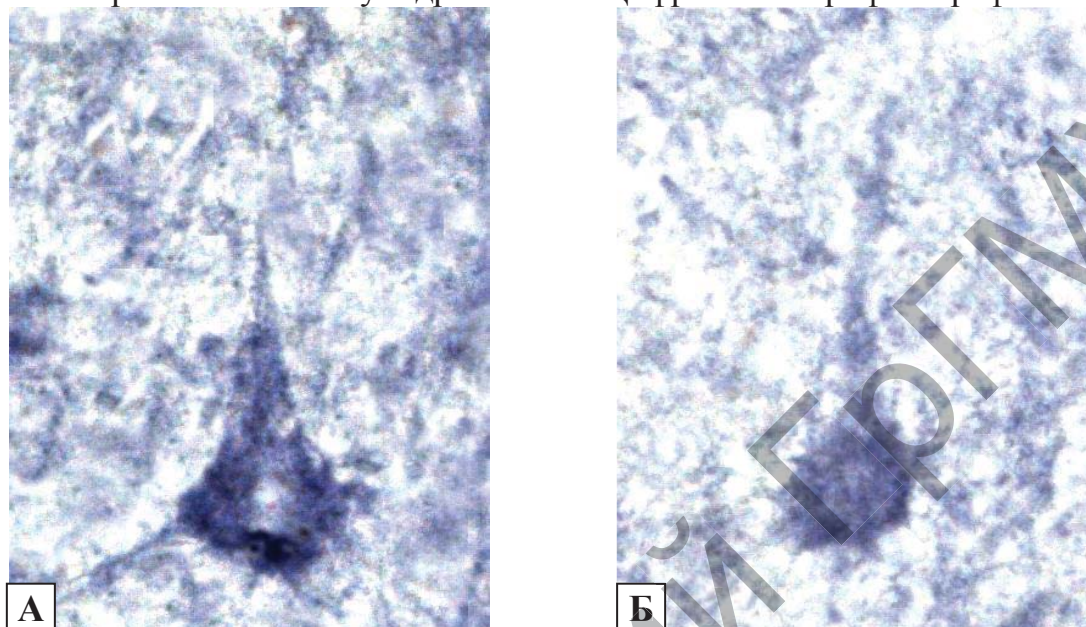


Рисунок 3.9. – Активность СДГ в нейронах 5-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и снижение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Нахласу и др. Ув. 800. Цифровая микрофотография

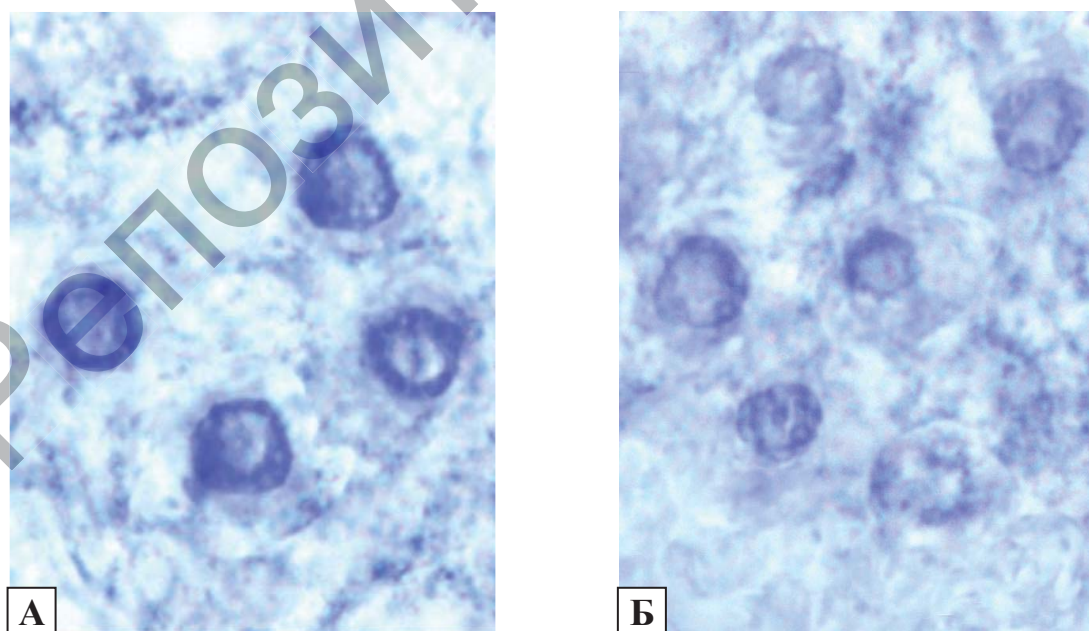


Рисунок 3.10. – Активность НАДН-ДГ в нейронах 2-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и снижение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих 3-х суток отведения жёлчи)
Окраска по Нахласу, Уокеру, Зелигману. Ув. 1000. Цифровая микрофотография

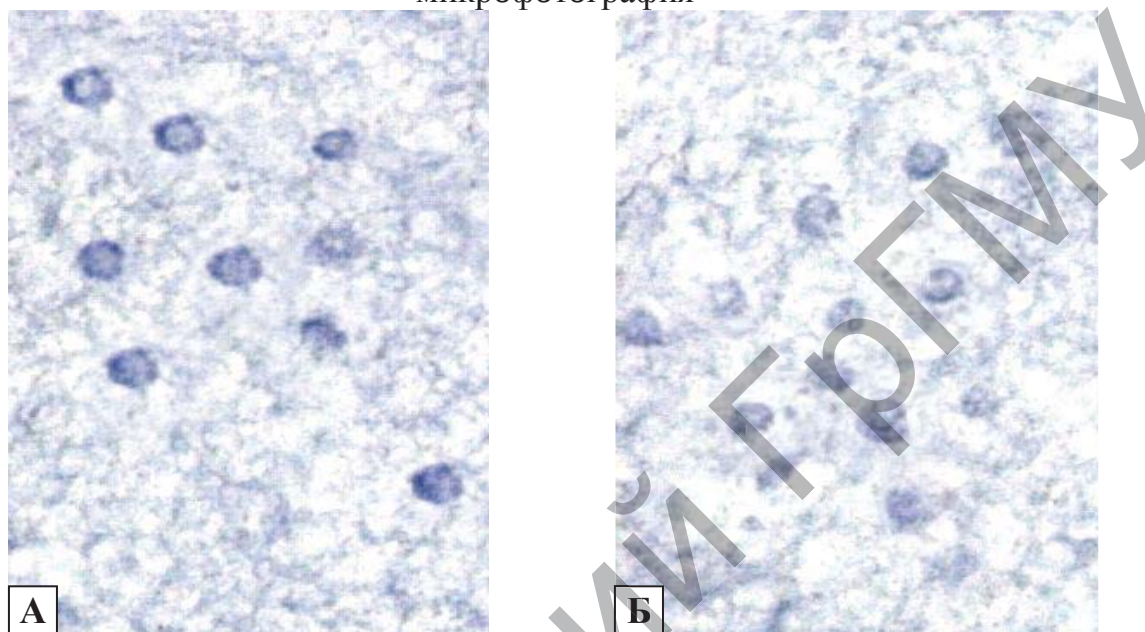


Рисунок 3.11. – Активность Г-6-ФДГ в нейронах 2-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и снижение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)
Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу. Ув. 200. Цифровая микрофотография

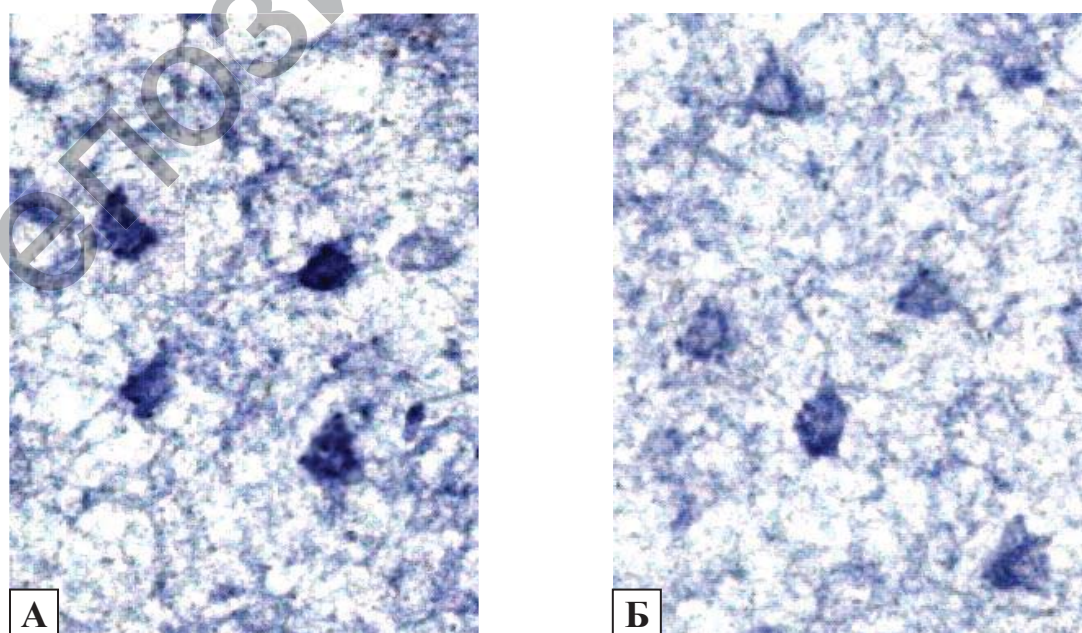


Рисунок 3.12. – Активность Г-6-ФДГ в нейронах 3-го слоя фронтальной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и снижение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Ув. 200. Цифровая микрофотография

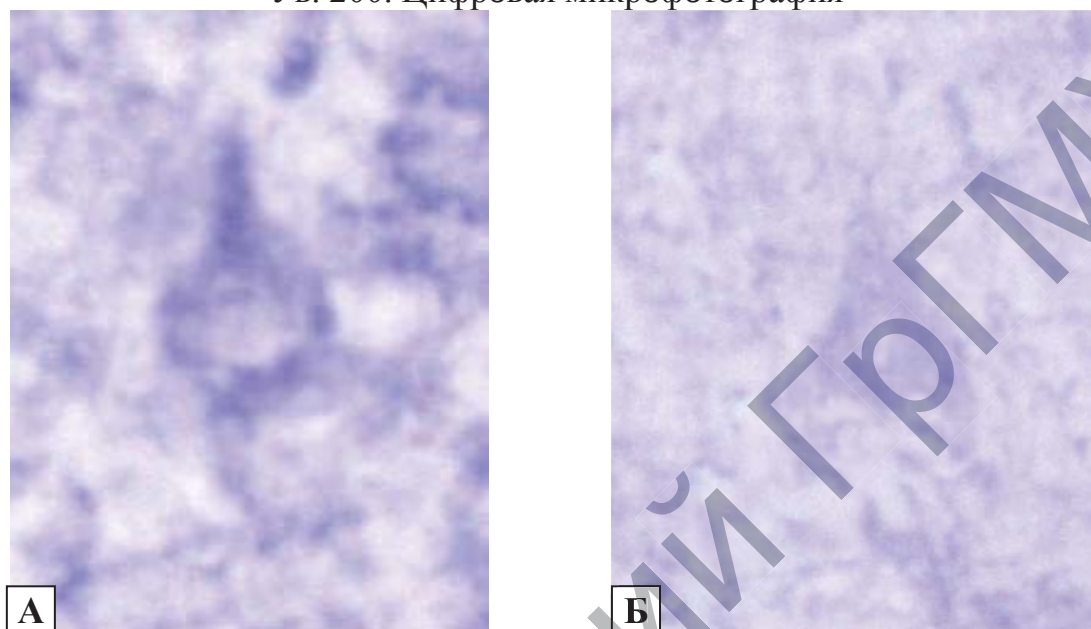


Рисунок 3.13. – Активность Г-6-ФДГ в нейронах 5-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и снижение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих 3-х суток отведения жёлчи)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Ув. 1000. Цифровая микрофотография

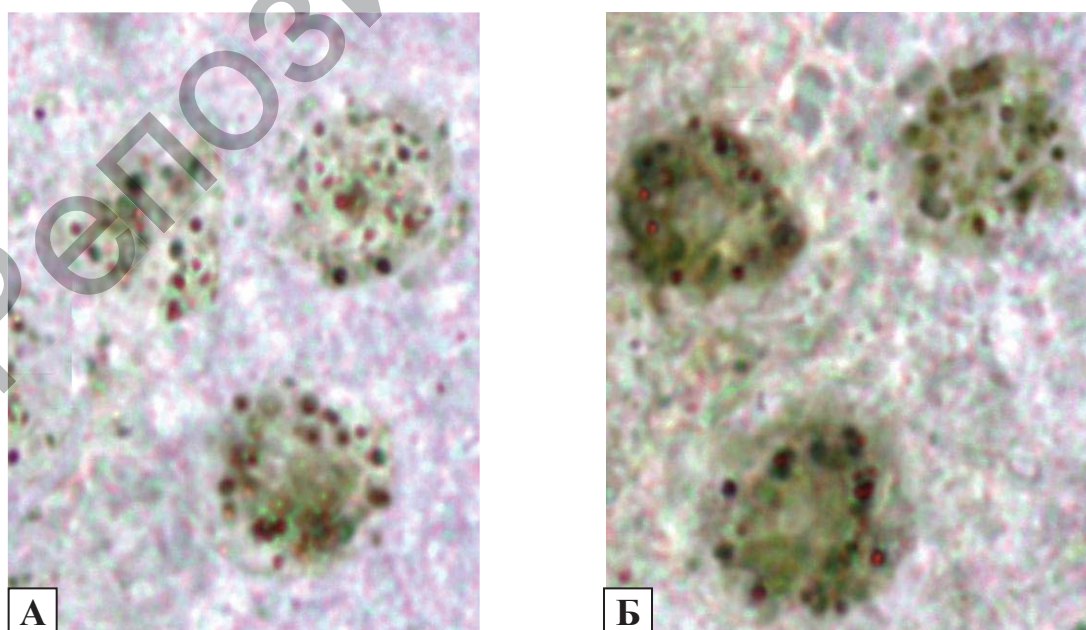


Рисунок 3.14. – Активность КФ в нейронах 2-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и повышение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Гомори.

Ув. 1000. Цифровая микрофотография

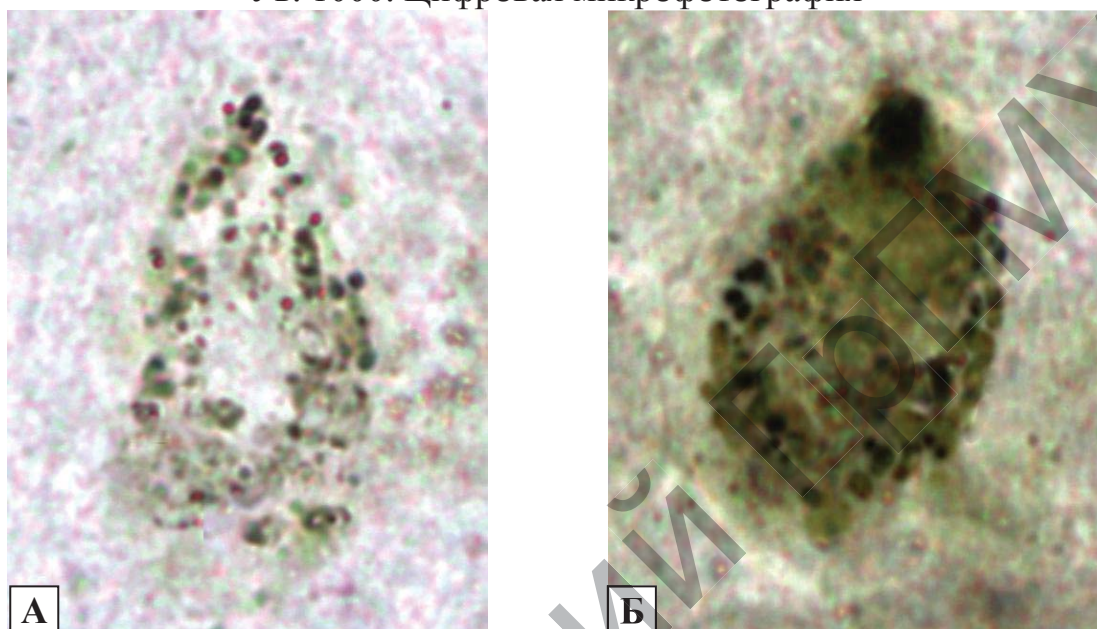


Рисунок 3.15. – Активность КФ в нейронах 5-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и повышение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Гомори. Ув. 1000. Цифровая микрофотография

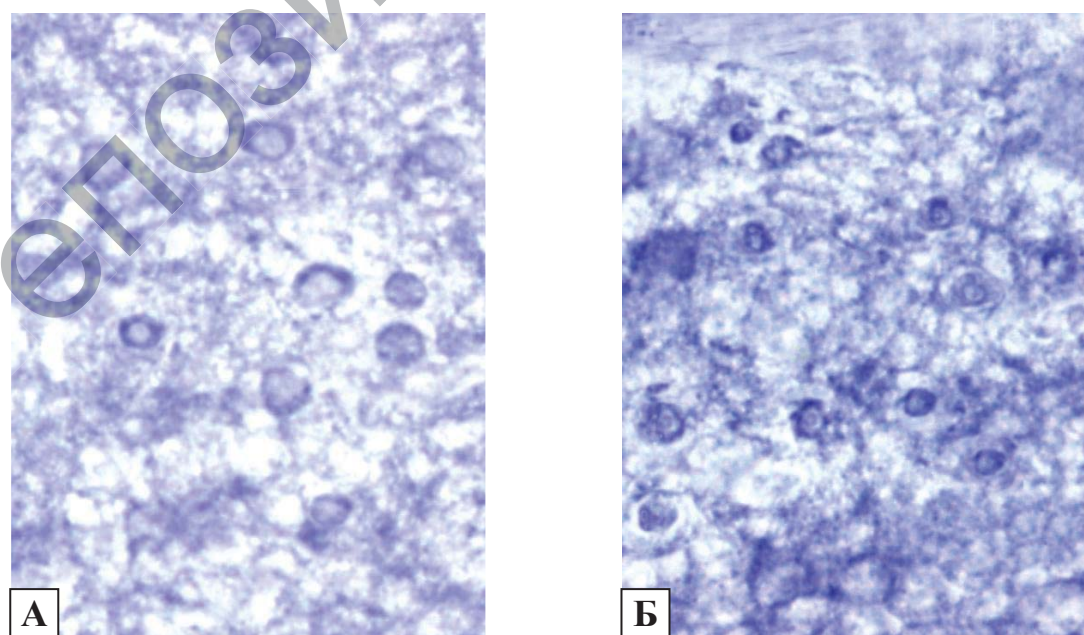


Рисунок 3.16. – Активность ЛДГ в нейронах 2-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и увеличение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Нахласу, Уокеру, Зелигману.

Ув. 200. Цифровая микрофотография

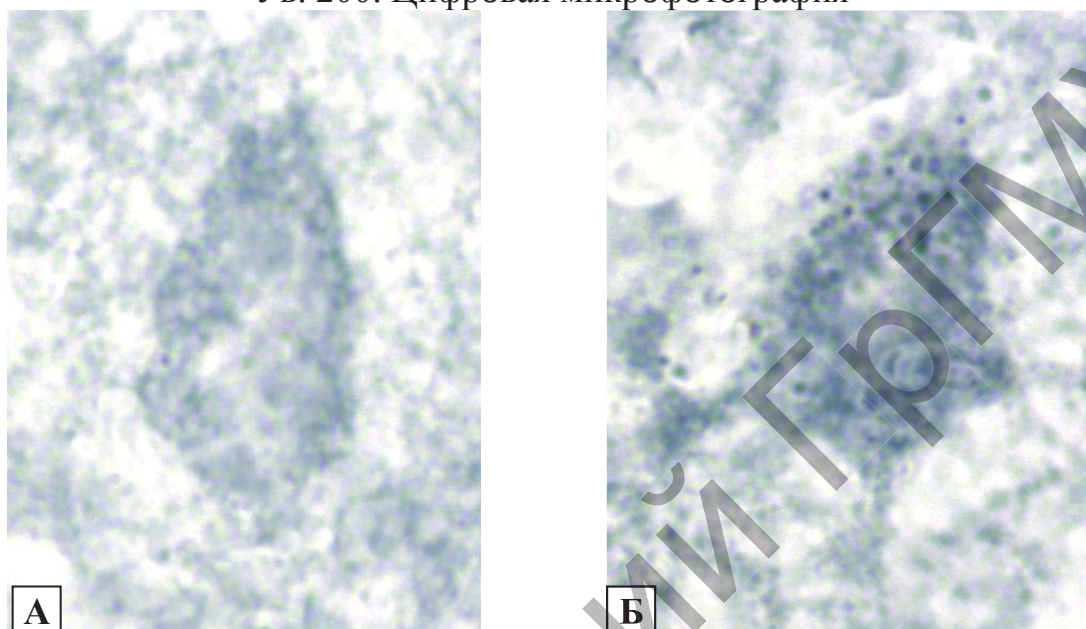


Рисунок 3.17. – Активность ЛДГ в нейронах 3-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и увеличение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.

Ув. 1000. Цифровая микрофотография

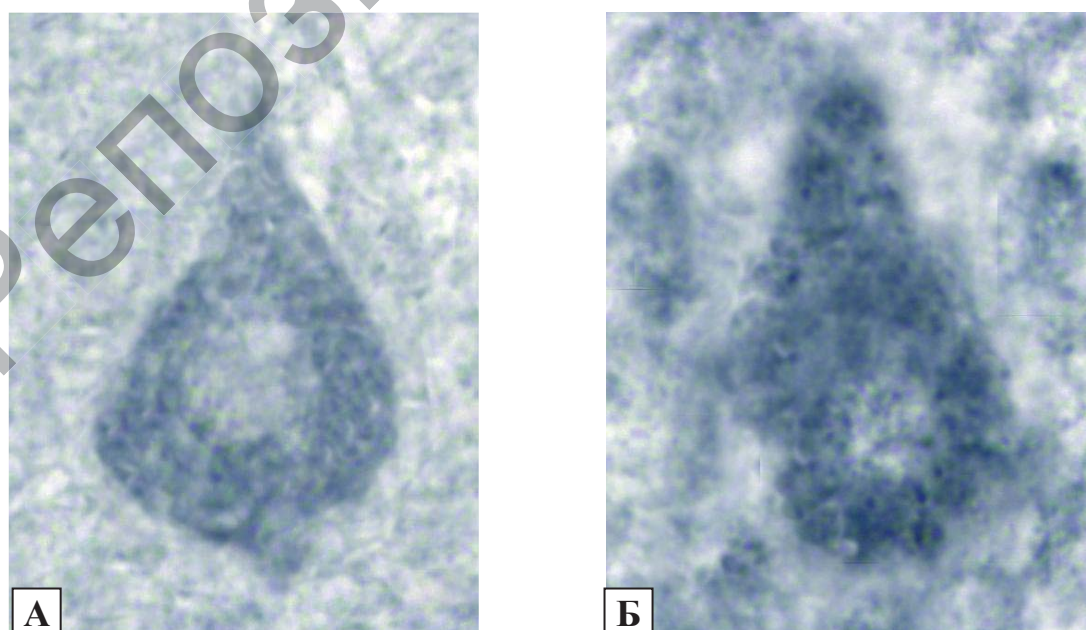


Рисунок 3.18. – Активность ЛДГ в нейронах 5-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и повышение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Ув. 1000. Цифровая микрофотография

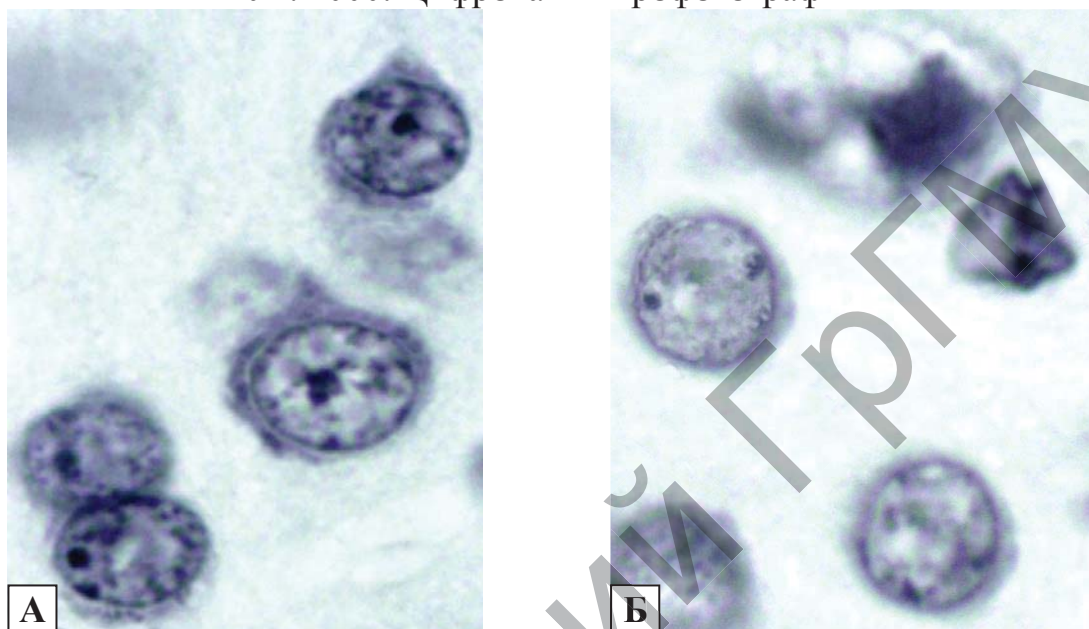


Рисунок 3.19. – Содержание РНК в нейронах 2-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и снижение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Эйнарсону.
Ув. 1000. Цифровая микрофотография

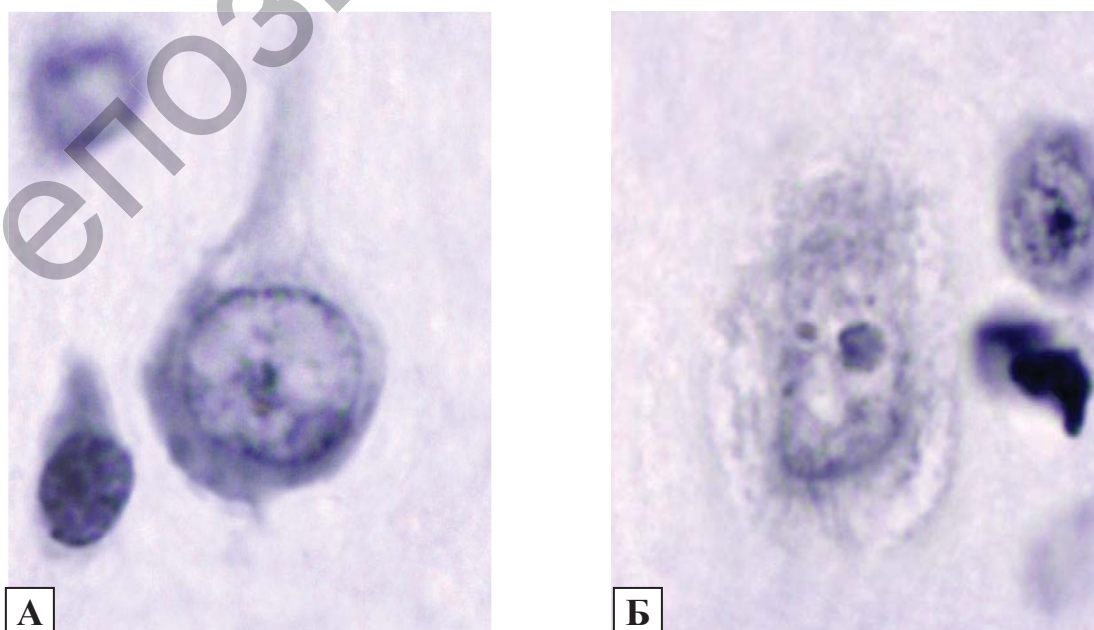


Рисунок 3.20. – Содержание РНК в нейронах 3-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и снижение в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Эйнарсону.

Ув. 1000. Цифровая микрофотография

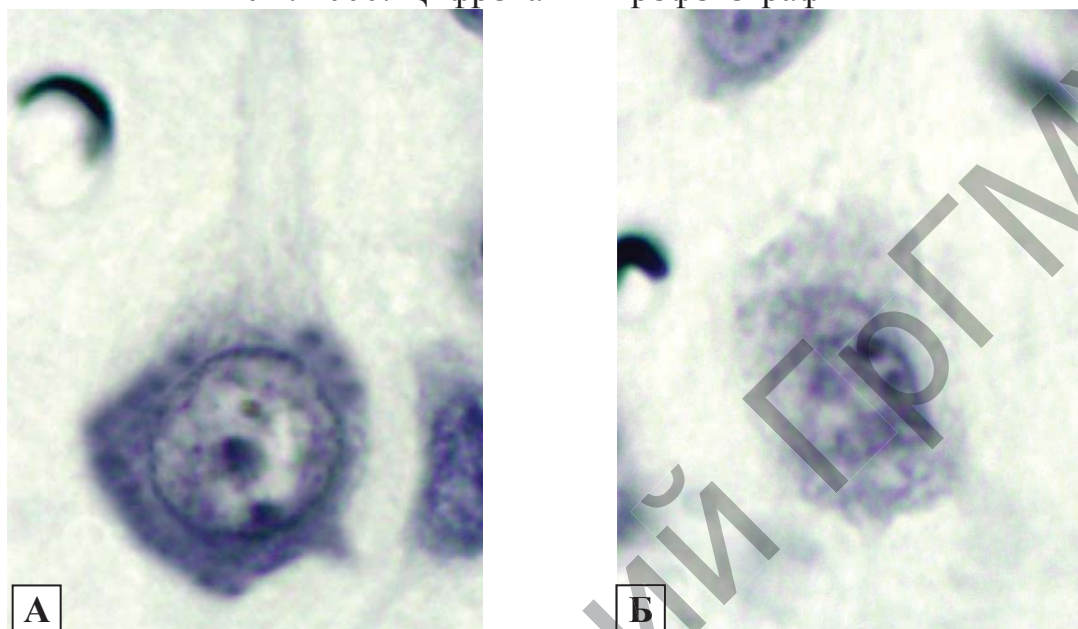


Рисунок 3.21. – Содержание РНК в нейронах 5-го слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и снижение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Эйнарсону.

Ув. 1000. Цифровая микрофотография

Десятисуточный холестаз и последующие 3-е суток отведения жёлчи у экспериментальных животных приводят к изменениям морфометрических и гистохимических показателей в нейронах исследуемых слоев теменной коры больших полушарий мозга. Состояние холестаз-отведение жёлчи в целом отрицательно сказывается на показателях теменной коры мозга.

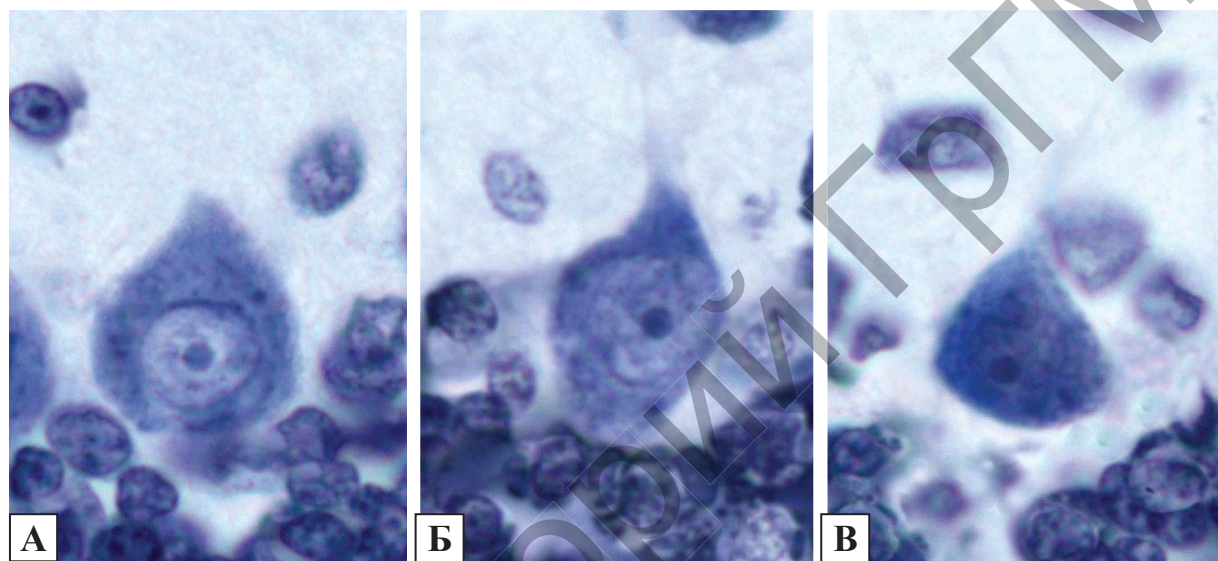
Таким образом, экспериментальное воздействие приводит к снижению активности СДГ, НАДН-ДГ, Г-6-ФДГ и содержания РНК при одновременном повышении активности КФ и ЛДГ во всех изученных структурах теменной доли коры больших полушарий головного мозга. Исключение составляют нейроны 3-го слоя, где активность ЛДГ уменьшается, – по-видимому,

процессы гликолиза не могут уже компенсировать затраты энергии на восстановление поврежденных структур в клетке.

Репозиторий ГРГМУ

Структурные и гистохимические изменения в коре мозжечка при холестазах в течение 10-ти суток и последующих трех суток отведения жёлчи

Результаты гистологического исследования. Установлено, что имеют место значительные структурные изменения нейронов и нейроглии во всех изученных слоях. Так, отмечены процессы сморщивания нейронов Пуркинье, гиперхроматоз цитоплазмы. Определены также погибшие нейроны Пуркинье и клетки-зерна (рисунки 3.22-3.24).



Б – начало процесса сморщивания нейрона в апикальной части;
В – сморщенный нейрон Пуркинье, гиперхроматоз цитоплазмы

Рисунок 3.22. – Нейроны Пуркинье коры мозжечка крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и в опыте – Б и В (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по методу Ниссля.

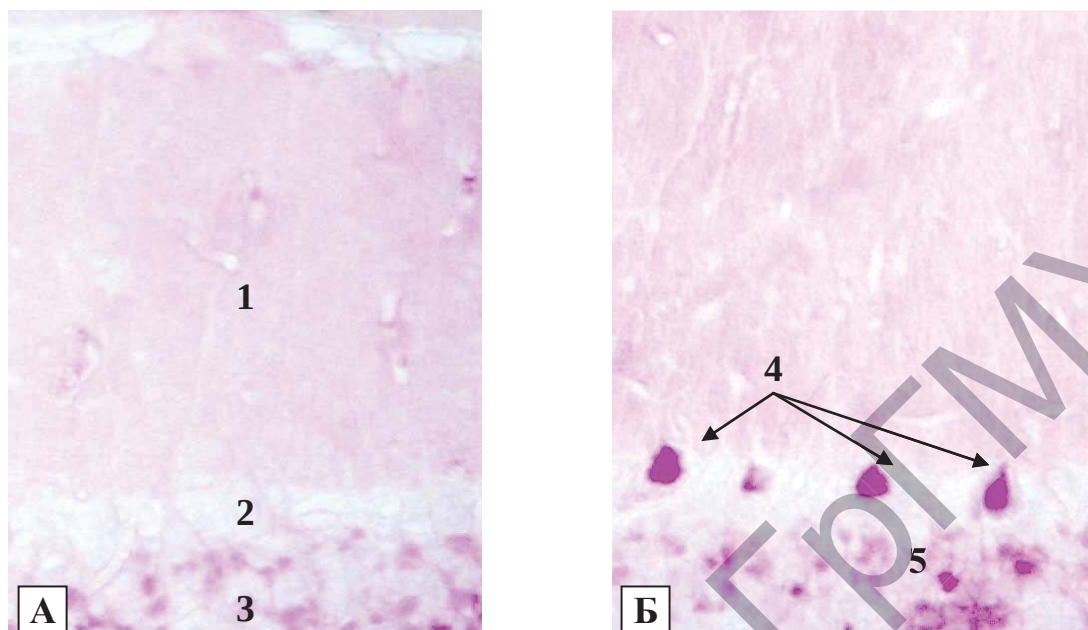
Ув. 1000. Цифровая микрофотография

Изменения размеров и формы нейронов

Десятисуточный холестаз и последующее 3-суточное отведение жёлчи приводят в нейронах Пуркинье к уменьшению периметра на 4,6% ($Z=2,19$; $p=0,029$) и площади на 9,4% ($Z=2,01$; $p=0,045$), остальные показатели статистически не достоверны.

Ядра данных клеток уменьшают: большой радиус на 10,1% ($Z=2,74$; $p=0,006$), малый – на 11% ($Z=2,74$; $p=0,006$), периметр – на 10,8% ($Z=2,74$; $p=0,006$). Фактор элонгации и форм-фактор не меняются. Площадь ядер уменьшается на 21,0% ($Z=2,74$;

$p=0,006$) и объем – на 29,4% ($Z=2,74$; $p=0,006$) (приложение, таблица 26).



1 – молекулярный слой; 2 – слой грушевидных нейронов; 3 – зернистый слой; 4 – погибшие нейроны Пуркинье; 5 – очаги погибших клеток-зерен

Рисунок 3.23. – Кора мозжечка крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи).

Бордового (черного) цвета погибшие нейроны Пуркинье и в зернистом слое – очаг погибших клеток

Окраска по методу Викторова.

Ув. 200. Цифровая микрофотография

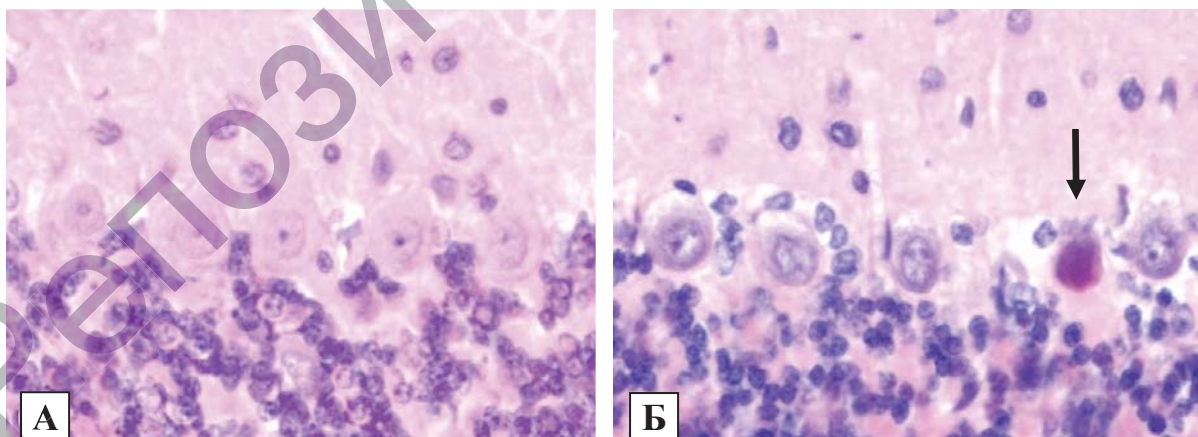


Рисунок 3.24. – Кора мозжечка контрольного животного – А (13 суток после ложной операции) и в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи).

Бордового (черного) цвета погибший нейрон Пуркинье

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Цифровая микрофотография

Морфометрические показатели перикарионов клеток-зерен коры мозжечка после 10-суточного холестаза и 3-х суток отведения жёлчи следующие. Малый радиус уменьшается на 8,9% ($Z=2,01$; $p=0,045$) и площадь – на 28,3% ($Z=2,74$; $p=0,006$). Остальные изменения не достоверны.

У ядер этих клеток происходит уменьшение периметра на 7,6% ($Z=2,01$; $p=0,045$) и увеличение фактора элонгации на 0,9% ($Z=-2,01$; $p=0,045$). Остальные показатели статистически не достоверны (приложение, таблица 27).

Результаты гистохимического исследования

Десятисуточный подпеченочный холестаз и последующее отведение жёлчи у экспериментальных животных приводит к снижению или увеличению активности некоторых ферментов в нейропиле молекулярного слоя и изучаемых клетках коры мозжечка. Так, СДГ снижается в нейропиле молекулярного слоя на 23,4% ($Z=2,56$; $p=0,011$), в нейронах Пуркинье – на 11,5% ($Z=1,46$; $p=0,144$) (не достоверно) и в клетках-зернах – на 24,7% ($Z=2,74$; $p=0,006$) (рисунок 3.25). Активность НАДН-ДГ в нейронах Пуркинье уменьшается на 12,4% ($Z=2,74$; $p=0,006$) по сравнению с контролем (рисунок 3.26). В исследуемых структурах активность Г-6-ФДГ уменьшается на 12,0% ($Z=2,74$; $p=0,006$), 26,8% ($Z=2,19$; $p=0,029$) и на 39,7% ($Z=2,74$; $p=0,006$), соответственно, в нейропиле молекулярного слоя, в нейронах Пуркинье и клетках-зернах опытных крыс (рисунок 3.27). Кислая фосфатаза в нейронах Пуркинье возрастает на 8,3% ($Z=-2,01$; $p=0,045$) (рисунок 3.28). ЛДГ усиливается в нейропиле на 21,6% ($Z=-2,56$; $p=0,011$), в нейронах Пуркинье – на 26,3% ($Z=-2,74$; $p=0,006$) и в клетках-зернах – на 48,1% ($Z=-2,74$; $p=0,006$) по сравнению с контролем (рисунок 3.29). Содержание РНК уменьшается в нейронах Пуркинье на 13,0% ($Z=2,74$; $p=0,006$) и для клеток-зерен – на 9,0% ($Z=2,19$; $p=0,029$) в сравнении с контролем (рисунок 3.30; приложение, таблица 28).

Таким образом, десятисуточный холестаз и трехсуточное отведение жёлчи оказывают влияние на морфометрические показатели перикарионов и ядер нейронов Пуркинье и клеток-

зерен коры мозжечка. При этом происходит снижение активности ряда ферментов: СДГ, НАДН-ДГ, Г-6-ФДГ и содержания РНК при одновременном увеличении активности таких ферментов, как КФ и ЛДГ.

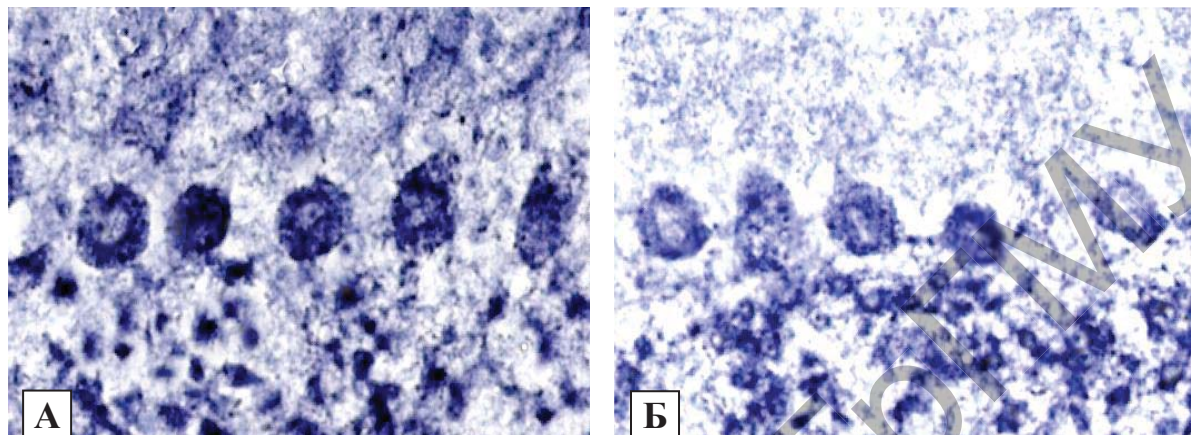


Рисунок 3.25. – Активность СДГ в нейронах Пуркинье и клетках-зернах коры мозжечка в контроле – А (13 суток после ложной операции) и ее снижение в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Нахласу и др.
Ув. 400. Цифровая микрофотография

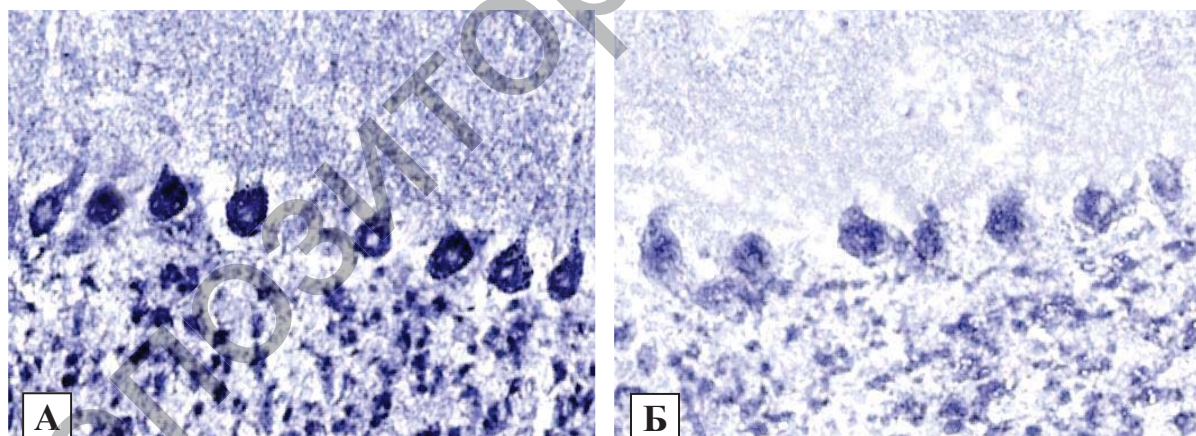


Рисунок 3.26. – Активность НАДН-ДГ в нейронах Пуркинье и клетках-зернах коры мозжечка в контроле – А (13 суток после ложной операции) и ее снижение в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Нахласу, Уокеру, Зелигману.
Ув. 400. Цифровая микрофотография

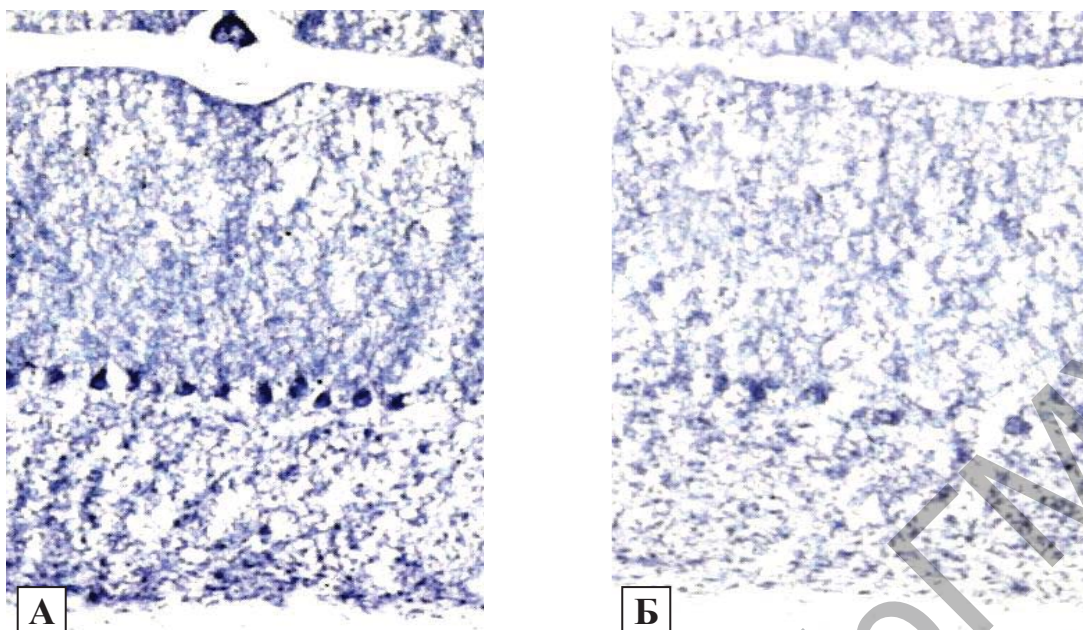


Рисунок 3.27. – Активность Г-6-ФДГ в коре мозжечка крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и ее снижение в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Ув.100. Цифровая микрофотография

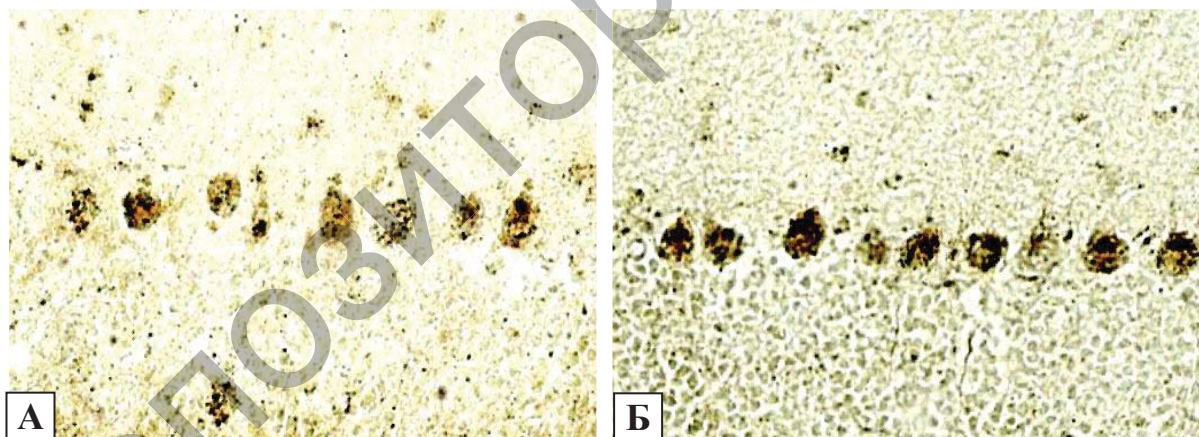


Рисунок 3.28. – Активность КФ в нейронах Пуркинье и клетках-зернах коры мозжечка в контроле – А (13 суток после ложной операции) и ее снижение в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Гомори.
Ув. 400. Цифровая микрофотография

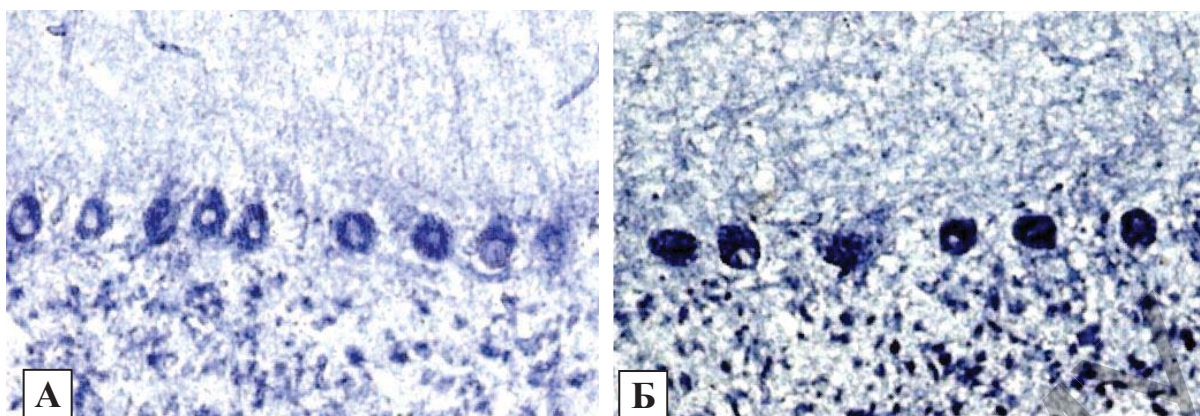


Рисунок 3.29. – Активность ЛДГ в нейронах Пуркинье и клетках-зернах коры мозжечка в контроле – А (13 суток после ложной операции) и ее снижение в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)
Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Ув. 400. Цифровая микрофотография

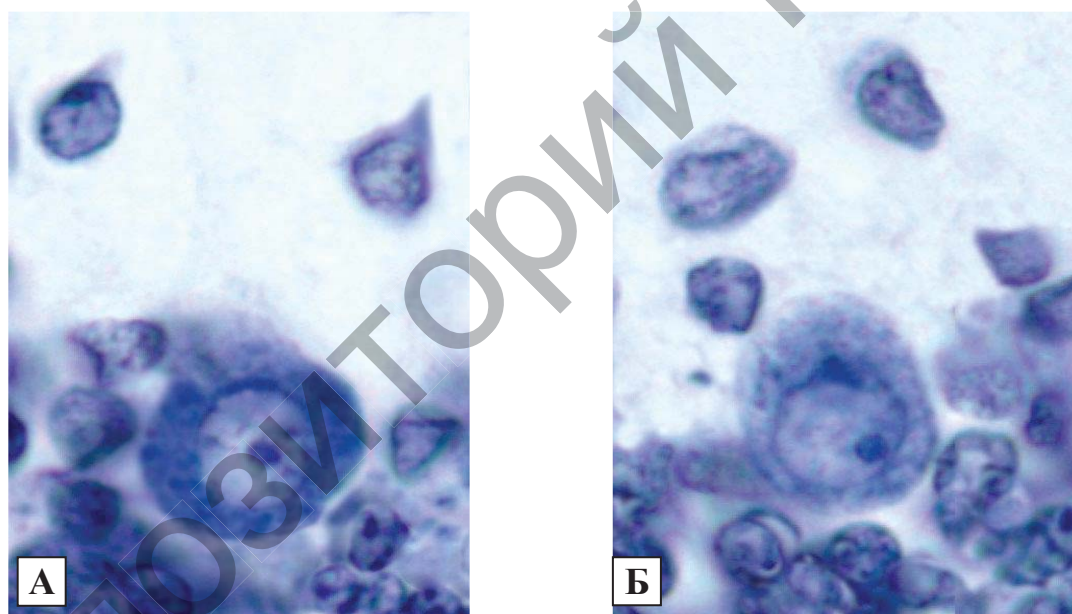


Рисунок 3.30. – Содержание РНК в нейроне Пуркинье коры мозжечка крыс в контроле – А (13 суток после ложной операции) и уменьшение ее в опыте – Б (10 суток холестаза и последующих трех суток отведения жёлчи)

Окраска по Эйнарсону.
Ув. 1000. Цифровая микрофотография

Глава 4

ХОЛЕСТАЗ И ОТВЕДЕНИЕ ЖЁЛЧИ: ПОСЛЕДСТВИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НА МОЗГ

Общие аспекты проблем

Увеличивающаяся химизация продуктов питания, начавшаяся еще во второй половине 20 века, приводит к увеличению заболеваемости гепатобилиарной системы. От 15 до 30% людей на Земле страдают болезнями печени (Королева, 2005). Лидирующее место занимает желчнокаменная болезнь, на которую приходится 10-15% заболеваний взрослого населения Европы и Америки (Калинин и Хазанов, 2007; Lammert, 2007). А если учесть, что печень активно задействована более как в 70 функциях организма человека (Зайчик и Чурилов, 2007, с. 723), становится явной актуальность и значимость этой проблемы.

Роль нервной системы в этиологии и патогенезе болезней гепатобилиарной системы до конца не ясна. Нервная клетка как важный морфологический субстрат является главенствующей в запуске всех отправлений организма (Крыжановский, 2002; Кудинова, 2007, с. 25-27). Нарушения в деятельности нейронов приводят к запуску патологических процессов и/или усугублению имеющихся негативных состояний со стороны всех органов и в частности печени. Установление состояния морфологического гомеостаза головного мозга при моделировании патологии печени, несомненно, является актуальной и перспективной задачей, более того, – проблемой, требующей решения. Это позволит производить целенаправленную коррекцию наблюдаемых явлений в мозге и расширить наши знания о непищеварительной роли компонентов желчи.

Для того, чтобы разобраться и лучше понять, что же происходит в нейронах мозга (нейрогомеостаз) при холестазе, вначале целесообразно рассмотреть основные моменты патогенетических звеньев в печени и в целом в организме, и только затем рассматривать процессы, происходящие в мозге. В

литературе описано влияние подпеченочного холестаза практически на все виды обмена веществ, на все органы и системы организма человека и экспериментальных животных, а также последствия последующего отведения желчи как лечебной процедуры (Козырев, 2002; Кизюкевич, 2005).

Первым пусковым моментом при холестазе, несомненно, является действие повышенного давления внутри желчных протоков, достигающего через некоторое время желчных канальцев внутрипечёночных пластинок (балок). При этом происходит ряд процессов, связанных с действием непосредственно давления и/или компонентов желчи на мембраны гепатоцитов. Происходит накопление компонентов желчи в цитоплазме гепатоцитов. При этом выход некоторых ферментов в кровь возможен даже без разрушения целостности плазмолеммы гепатоцитов. Ранние проявления этого процесса можно зарегистрировать по определенным ферментам, появившимся в крови, которые используют как диагностические тесты, маркёры холестаза (см. ниже). В крови появляются также компоненты желчи, в норме отсутствующие или содержащиеся в низких, физиологических концентрациях. Это хорошо изложено в монографиях и обзорных статьях, периодически появляющихся в мировой литературе (Лапкин и Пауткин, 1990; Шерлок и Дули, 1999).

Наши результаты полностью соответствуют подобным данным.

При холестазе страдают рецепторы мембран гепатоцитов. При этом установлена роль рецепторов к белкам TNF α и Fas в процессе становления фиброза печени (Nalapareddy et al., 2009). Определенная роль при этом принадлежит интерлейкину-6 (IL-6) (Huang et al., 2009).

Некоторые желчные кислоты приводят к повреждению гепатоцитов: для предотвращения их кумуляции в клетке происходит изменение полярности транспортных белков (в основном АТФ-зависимых) и направления перемещения молекул против градиента концентрации (Jonker et al., 2009). Желчные кислоты усугубляют повреждения билиарного эпителия и провоцируют воспаление желчных протоков и перидуктулярный фиброз

(Bergasa et Jones, 1995).

При холестазах из желчи в кровь транспортируется общий и свободный холестерин, усиливается его синтез в печени, уменьшается его этерификация в ответ на снижение активности лецитинхолестеринацилтрансферазы (Шерлок и Дули, 1999, с. 27-29).

Негативным моментом при холестазах является влияние (усугубление) последствий самого холестаза на печень и другие органы вторичных пусковых факторов, одним из которых является эндотоксемия. Непоступление желчи в кишечник приводит к активизации в основном кишечной палочки (*E. coli*), которая с током крови и лимфы проникает в печень и провоцирует воспалительные и некротические процессы (Третьяков, 1998).

Развивающаяся эндотоксемия запускает митохондриальную недостаточность через угнетение тканевого дыхания (Jia-hong Dong et al., 2000). При этом следует учитывать, что митохондрии могут запускать апоптоз, некроз и аутофагию гепатоцитов (Kass et Price, 2008). В нарастании эндотоксемии также повинен билирубин – через снижение антиэндотоксиновых антител (гуморальный иммунитет) (Волков и др., 2001).

Просматривается некоторый порочный круг: печень страдает от холестаза (снижается детоксикационная функция) и тем самым сама усугубляет явления холестаза, нарушая гемодинамику. При этом страдает вся система гомеостаза организма (Шерлок и Дули, 1999, с. 255-255, 262).

Таким образом, в печени при холестазах все эти изменения приводят к нарушению целостности плазматических мембран гепатоцитов (Esteller, 2008; Perez et al., 2009). При разрушении канальцевой мембраны и межклеточных соединений происходит выход некоторых ферментов и они определяются в сыворотке крови и служат маркерами холестаза: щелочная фосфатаза и γ -глутамилтранспептидаза, АлАТ, АсАТ, ЛДГ (Analay et al., 2000; Sapey et al., 2000). Но в качестве основного маркера холестаза служит билирубин сыворотки крови (Козырев, 2002, с. 19-20).

Неврологические и психические нарушения при патологии печени

Пионер, и теперь уже классик разработки проблемы экспериментального холестаза и ахолии (при наружном

отведении желчи), Я. В. Ганиткевич в своих работах в 50-80-е годы

20-го века описал целый ряд неврологических симптомов у экспериментальных животных (снижение процессов анализа и синтеза в коре головного мозга, ослабление процессов коркового возбуждения и торможения и др.). Однако дальнейших исследований в этом направлении не проводили.

Примерно в 90% случаев механической желтухи определены неврологические симптомы, 80% – это симптомы диффузного поражения головного мозга (рефлексы орального автоматизма). При начальных сроках холестаза клиницистами определены так называемые «малые симптомы» начинающейся энцефалопатии в виде головных болей, головокружений, тяжести в голове, бессонницы ночью и сонливости днем, апатии, разбитости, невозможности длительного сосредоточения внимания, памяти. Затем могут проявляться более выраженные неврологические (психические) симптомы в виде неврастения, энцефалопатии, энцефаломиелопатии и полинейропатии (Сазонов и др., 1983; Newton et al., 2008).

Отмечено и влияние мозга на печень. Клиницистами показана прямая зависимость последствий острой ишемии мозга и исходного функционального состояния печени (Hirano, 2011). Показано, что в острый период инсульта и инфаркта мозга происходят небольшие изменения количества печеночных ферментов. Это связано с двумя процессами – во-первых, воспалительная реакция (увеличение с-реактивного белка, лейкоцитов и гамма-глутамитрансферазы и снижения гемоглобина и неконъюгированного билирубина); и, во-вторых, неизвестные сигналы, независимые от воспаления, приводящие к увеличению уровней некоторых печеночных ферментов (Muscarì et al., 2014).

Установлена реакция сосудов мягкой мозговой оболочки и эндотелиальных клеток на повышенное содержание билирубина и желчных кислот в мозге (Лапкин и Пауткин, 1990, с. 21). По-видимому, оба эти вещества вносят вклад в процессы деструктивных изменений в мозге. Хотя, по данным литературы, большинство авторов считают, что первопричиной изменений

в мозге является избыток билирубина, поскольку это вещество выступает как нейротоксин.

При продолжении холестатической интоксикации происходит угнетение функций головного мозга из-за энергетического истощения (энергетический «голод») и, как следствие, – нарушения подвижности процессов возбуждения и торможения. Все это негативно сказывается на высших нервных центрах, что способствует проявлению (и/или появлению) неврологических симптомов. Считают, что самые важные причины этих расстройств и клинических симптомов лежат в митохондриальных изменениях, окислительном стрессе и демиелинизации (De Nuccio et al., 2011).

Данные последних лет показывают, что свободный (неконъюгированный) билирубин в физиологических концентрациях выступает как антиокислитель и играет защитную роль при окислительном стрессе, но большие его концентрации провоцируют серьезные неврологические нарушения (Vitek et J.D. Ostrow, 2009). Это хорошо обобщено и систематизировано в обзорной статье (Zahir et al., 2015).

Показана причастность к неврологическим симптомам при холестазе: 1) интерлейкина-1 β , усиленная центральная реактивность к нему способствует появлению неврастенических симптомов (Swain et al., 1996 a); 2) усиленной выработке супраоптическим ядром переднего гипоталамуса аргинин-вазопрессина, который оказывает защитное влияние на печень при действии избытка желчных кислот и окислительного стресса (Doignon et al., 2011; Cunningham et al., 2012); 3) нарушается производство кортикотропин-релизинг фактора (уменьшается двигательная активность животных) (Burak et. al., 2002); 4) уменьшается количество нейропептида Y в гипоталамусе (эффекты снижения потребления пищи крысами) (Rioux et. al., 2001); 5) в этом может участвовать гистаминергическая система мозга (пищевое поведение) (Зиматкин, 2007, с. 137-139); 6) происходит повышение тонуса эндогенной опиоидной системы (Bergasa et al., 1994; Jones et Bergasa, 1999); 7) отмечен дисбаланс гипоталамо-эпифиз-надпочечниковой оси (дефекты продукции простагландина E₂; повышение количества глюкокортикоидов

приводит к иммуносупрессии) (Swain et al., 1995), а также к стимуляции пролиферации холангиоцитов в печени (M. Quinn et al., 2012);

8) хронический холестаз выступает как иммуномодулирующий процесс (Aspinall et Adams, 2006); 9) установлен синергический эффект между опиоидергическими и холинергическими системами гиппокампа (область CA1) у мышей в процессе развивающейся амнезии, индуцированной холестазом (Terzioglu et al., 2006; Zarrindast et al., 2012); 10) показана роль стероидного гормона дегидроэпиандростерон сульфата в данных эффектах (Butterworth et al., 2009); 11) при холестазе в мозге увеличивается количество γ -аминомасляной кислоты, которая через глицинергические синапсы усиливает эффекты наркотических препаратов, в частности барбитуратов (*etomidate*) (Song et al., 2011); 12) показано, что у молодых крыс линии Sprague-Dawley 4-недельный холестаз приводит к существенным нарушениям познавательной функции по сравнению с 2-недельным, что подтверждает влияние холестаза на развитие головного мозга (Sheen et al., 2010).

Кроме того, при холестазе в головном мозге происходит блокада ряда рецепторов к биологически активным веществам: 1) в среднем мозге увеличивается количество 5-HT_{1A} рецепторов (угнетение серотонинергической нейротрансмиссивной системы) (Burak et al., 2001); 2) при накоплении нейроингибирующих стероидов некоторых производных прогестерона блокируются тормозные рецепторы ГАМК типа А (ухудшается внимание и память) (Ahboucha et al., 2008); 3) снижается экспрессия гипоталамических 5-HT (3) рецепторов, приводящая к увеличению обмена серотонина в гипоталамусе (Nguyen et al., 2009); 4) показана роль опиоидергических и допаминергических рецепторов головного мозга в поведенческих реакциях у холестатических мышей (Ebrahimi-ghiri et al., 2012).

При изучении у холестатических крыс (7-е и 21-е сутки) кратко- и долгосрочной памяти (тест пассивного избегания), показано, что снижение памяти происходит по мере прогрессирования холестаза. Полагают, что в этих процессах задействован гиппокамп (у крыс, обезьян и человека). При этом

страдает коэффициент интеллекта, обучения и памяти, зрительно-пространственная ориентация (у людей – изменение личности, интеллектуальное обесценивание и угнетение сознания). Однако тонкие механизмы данного эффекта неизвестны (N. Hosseini et al., 2014).

У холестатических крыс (7-, 14- и 21-е сутки после перевязки общего желчного протока) оценивали поведение соответствующими тестами (на боль). Затем на 21-е сутки исследовали экспрессию гена мю-опиоидных рецепторов 1 (MOR1) в гипоталамусе, префронтальной коре, гиппокампе и полосатом теле. Показано, что активность гена MOR1 по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе была снижена на 42% в гипоталамусе, 41% – в префронтальной коре, и в 67% – в гиппокампе. Полагают, что изменение эндогенных опиоидных уровней и их последующее воздействие на экспрессию гена MOR1

в некоторых областях мозга крысы может лежать в основе измененной нооцепции и других возможных патологических изменений, таких как зуд при холестазе (S. Ahmadi et al., 2015).

Исследовали изменения в экспрессии генов GluN1 субъединицы N-метил-D-аспартат (N-Methyl-D-Aspartate – NMDA) рецепторов в префронтальной коре, гиппокампе и полосатом теле у крыс с 21-суточным холестазом как модели печеночной энцефалопатии. Результаты показали, что экспрессия гена GluN1 на уровне мРНК снизилась на 19% в префронтальной коре ($P < 0,05$), но увеличилась на 82% в гиппокампе ($P < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. В стриатуме – без изменений. Авторы делают вывод, что печеночная энцефалопатия влияет на экспрессию генов GluN1 в головном мозге крыс с определенной специфичностью (Ahmadi et al., 2015). То есть разные отделы мозга по-разному реагируют на холестаз.

Были изучены поведенческие реакции крыс после 6 недель холестаза (перевязка общего желчного протока). Показаны изменения в краткосрочной памяти (индекс дискриминации) двигательных пространственно-временных и познавательных процессов. Однако изменений в долгосрочной памяти не

обнаружено (Leke et al., 2013).

Показан мощный нейропротективный эффект эритропоэтина для купирования когнитивных и двигательных нарушений

при печеночной энцефалопатии. Введение данного вещества (5000 МЕ/кг) через 2 недели после перевязки общего желчного протока у крыс в течение 28 дней приводило к улучшению тестов открытого поля, водного лабиринта Морриса и пространственного и пассивного обучения избегания. Однако тонкие

механизмы такого действия неизвестны (Aghaei et al., 2015).

Таким образом, при холестазах нарушается образование целого ряда биологически активных веществ, которые уже *вторично* приводят к нарушениям практически всех периферических эндокринных и иммунных органов, которые также вносят свою лепту в неврологические симптомы.

Желтуха новорожденных

В последние годы исследователей привлекает проблема желтухи новорожденных. Установлена роль неконъюгированного билирубина в развитии глухоты у таких детей. Показана роль этого вещества в нейродегенеративных изменениях в нейронах отделов мозга, ответственных за данные функциональные процессы. Установлено, что билирубин облегчает ГАМК/глицинергическую синаптическую передачу нервных

импульсов в вентральном кохлеарном ядре у крыс (Li et al., 2011), а также в латеральных верхних оливах увеличивает нейрональную возбудимость через глутаматергическую передачу (Li et al., 2011).

Большие концентрации билирубина приводят к предсинаптической нейродегенерации в центральных глутаматергических нейронах медиального ядра трапецевидного тела (ствол мозга), подтвержденной *электронно-микроскопически*. В этих клетках отмечен также повышенный уровень синтазы оксида азота (nNOS) (Haustein et al., 2010).

Желтуха новорожденных нередко сопровождается энцефалопатией. При изучении секционного материала

установлено, что билирубин накапливается в нейронах и клетках микроглии. Однако роль взаимоотношения этих клеток как интегрированных систем мозга до конца не установлена. Предложен новый подход к изучению данной проблемы с позиции молекулярных взаимоотношений нейроны-микроглия, расшифровка которых позволит предложить новые терапевтические подходы в лечении такой патологии (Brites, 2011).

Показано, что у новорожденных с повышенным содержанием билирубина (желтуха новорожденных) в крови может происходить нарушение слуха и зрения. Даже средние значения билирубина (10-25 мг/дл) приводят к нарушению в слуховой и зрительной коре мозга (T. Okhravi et al., 2015; W.V. Good et al., 2015).

При изучении *последствий* перенесенной после рождения гипербилирубиновой энцефалопатии методом протонной магнитной резонансной спектроскопии у детей в возрасте 3 лет показаны метаболические нарушения в базальных ганглиях (глутамат/глутамин) (Kamei et al., 2012). Однако данный вопрос далек от разрешения. Молекулярные механизмы повреждения билирубином головного мозга при желтухе новорожденных до конца не известны (Gazzin, Tiribelli, 2011).

У 9-суточных крысят имитировали модель гипербилирубинемии новорожденных и проводили 1H ядерную магнитную резонансную спектроскопию. Показано, что через 0,5 ч после инъекции билирубина уровни нейротрансмиттерных аминокислот глутамата (Glu), глутамина (Gln) и γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в гиппокампе и затылочной коре значительно уменьшались, напротив, уровень аспартата (Asp) значительно увеличился. В мозжечке, Glu и Gln уровни значительно снижались, тогда как уровни ГАМК и Asp не показали существенных различий. Через 24 ч все наблюдаемые метаболические изменения нормализовались в гиппокампе и затылочной коре, однако уровни Glu, Gln, ГАМК, глицина и значительно увеличивались в мозжечке. Авторы делают вывод, что эти метаболические изменения нейротрансмиттеров в основном, вероятно, результат сдвига в стационарном равновесии метаболического цикла Gln-Glu-ГАМК между астроцитами и нейронами в изученных областях мозга. При этом в патогенез печеночной энцефалопатии

вовлечён энергетический метаболизм, цикл трикарбоновых кислот (Hu et al., 2014).

Таким образом, в литературе поднимаются разносторонние аспекты данной проблемы: влияние в целом холестаза на организм, его органы и системы, тонкие механизмы молекулярного действия. Однако при анализе данных литературы обобщающих научных работ по морфологическому гомеостазу мозга нет. Наша работа призвана восполнить этот пробел, хотя бы частично «пролить свет» на недостающее звено *морфологической* картины данной патологии.

Билирубин при холестазе и головной мозг

Известно, что концентрация общего билирубина в сыворотке крови ближе по своим значениям к концентрациям общего билирубина в ЦНС (чем прямого и не прямого) и коррелирует со степенью выраженности билирубиновой энцефалопатии (Ahlfors et al., 2009).

Преградой для проникновения билирубина в головной мозг служит ГЭБ, прохождение веществ из крови через него в мозг ограничено. Однако при холестазе проницаемость эндотелиальных клеток существенно увеличена. Причина кроется в нарушении динамического равновесия холестерина плазмы крови и холестерина плазматических мембран этих клеток (Wahler et al., 1993; Juarez et al., 2008). При этом происходит отек мозга в периваскулярной и перицеллюлярной областях (Kikalishvili et al., 2009). Определенная роль в процессе отека мозга принадлежит интерлейкину-6, однако все тонкие механизмы этого процесса до конца не ясны (Wright et al., 2007). Билирубин как нейротоксин влияет на сосудистое русло головного мозга, вызывая ишемию нервной ткани. Показано, что при сохраненном мозговом кровотоке у холестатических пациентов нервно-психические расстройства не развиваются (Senzolo et al., 2007).

При изучении распределения билирубина в тканях разных участков мозга у контрольных 17-суточных крысят (линия Gunn) не обнаружено никаких различий. Однако при внутрибрюшинном введении сульфадиметоксина, нарушающего ГЭБ, показано 4-кратное и 11-кратное его увеличение в коре

мозга и мозжечке, соответственно (Gazzin et al., 2012).

В литературных обзорах обобщены данные о роли структур мозга, в частности мозжечка, как наиболее чувствительного в неврологических дисфункциях, индуцированных билирубином. Это продиктовано тремя моментами. Первое – из всех структур мозга мозжечок наиболее уязвим при поражении билирубином; второе – у детей с травмой мозжечка выявляются симптомы наподобие индуцированных билирубином; третье – мозжечок имеет обширные двунаправленные схемы проекции на моторные и немоторные регионы мозга и коры головного мозга, которые влияют на разнообразные поведенческие механизмы. Второй структурой мозга, сильно страдающей от действия билирубина, являются базальные ганглии (Brito et al., 2014; Watchko et al., 2015; Rose et al., 2015). В наших исследованиях кора мозжечка повреждалась при холестазах больше других.

По другим данным, самым чувствительным к гипербилирубинемии в плане повреждения оказался гиппокамп (A. R. Vaz et al., 2011). Показано, что вызванный билирубином апоптоз нейронов гиппокампа связан с ядерным фактором κB (Song et al., 2013).

При изучении влияния неконъюгированного билирубина на эндотелиальные клетки в монослойной культуре, как части ГЭБ головного мозга человека, обнаружена дозозависимая их гибель. При этом неконъюгированный билирубин в первое время угнетал секрецию интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 8 (IL-8), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и сосудистого эндотелиального фактора роста. При удлинении времени контакта с билирубином происходило увеличение секреции этих веществ, а также выделение цитокинов – β -catenin и caveolin-1. Как ранние эффекты свободного билирубина установлены нарушение глутатионового гомеостаза и увеличение эндотелиальной синтазы оксида азота (Palmela et al., 2011).

Исследовали роль белков Mrp1 (ABCC1) и Pgp (ABCB1) при повреждении билирубином эндотелиальных клеток ГЭБ. Показано, что они фактически потенцируют нейротоксичность неконъюгированного билирубина (Gazzin et al., 2011; 2011).

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 увеличивает накопление билирубина

в ткани мозга из-за его уменьшенной растворимости в кислых водных растворах (Ostrow, Celic, 1984).

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 и выхода АТФ. Применение гликоурсодезоксихолевой кислоты как антиоксиданта приводит к положительным эффектам (Vaz et al., 2010).

При экспрессии генов рецептора TGR5 (Gpbar-1), являющегося мембранным рецептором желчных кислот в ЖКТ, в нейронах и астроцитах происходит активация аденилатциклазы, увеличение внутриклеточных концентраций ионов кальция (Ca^{2+}) и производство свободных кислородных радикалов. Подобную картину наблюдали в мозге при печеночной энцефалопатии у цирротических пациентов. Авторы делают вывод, что найден нейростероидный рецептор в мозге как возможный участник патогенеза печеночной энцефалопатии (Keitel et al., 2010).

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 плазматических мембран и митохондрий и, как следствие, – изменение энергетического метаболизма, нарушение транспорта нейротрансмиттеров и возможный запуск апоптоза (Ostrow et al., 2003; Ostrow et al., 2004). Существующая система защиты от избытка свободного

билирубина в эндотелиальных клетках ГЭБ в виде ABC (ATP-binding cassette)-транспортёров, не спасает от большого избытка его при холестазах (Ostrow et al., 2003; Ostrow et al., 2004).

Однако кроме негативного действия билирубин оказывает положительное влияние на ряд процессов в организме. Так,

показана роль билирубина в физиологических или несколько повышенных дозах в процессах торможения апоптоза, вызванного гидрофобными желчными кислотами в культуре гепатоцитов крысы (Granato et al., 2003). Неконъюгированный билирубин в концентрациях до 100 нМ обладает нейропротективным действием (Doré, Snyder, 1999), а при концентрациях более 1-2 μM наступает токсическое действие из-за формирования микросуспензий, сопровождающиеся образованием грубых агрегатов спонтанно осаждающихся на плазмолемме (Ostrow et al., 2003) и митохондриальных мембранах (Rodrigues et al., 2002). При этом страдают функции нейронов и нейроглии (Martich-Kriss et al., 1995). Далее нарушается энергетический обмен, страдает ГРЭПС – все это приводит к апоптозу и некрозу нейронов.

Второй возможный механизм защиты от билирубина – это окисление или конъюгация его с цитозольными белками (Ostrow et al., 2003). Основным ферментом, окисляющим билирубин в головном мозгу, является цитохром-с, который располагается на внутренней мембране митохондрий нейронов и несколько больше его в глиальных клетках (Hansen, 2000). В митохондриях клеток мозга и печени мыши показано, что неконъюгированный билирубин в физиологических концентрациях не оказывал никакого эффекта на активность цитохром-с оксидазы, а при незначительном повышении его – снижал на 20%, что для клеток, работающих в активном режиме, довольно существенно (Malik et al., 2010).

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

При таком разрушении мембран и нарушении функций

митохондрий можно предполагать возникновение так называемой «вторичной» митохондриальной недостаточности, являющейся одним из звеньев патогенеза некоторых хронических болезней (Волыхина и Базылев, 2008).

Определенная роль в процессах повреждения мозга принадлежит элементам ПОЛ и свободным радикалам как побочным продуктам метаболизма, образующимся практически во всех клетках. Нейроны бедны глутатионом, который является хорошим антиокислителем. Показано, что свободные радикалы в головном мозге могут служить причиной многих неврологических болезней, действуя негативно на мембраны нейронов (Ewing et al., 1992). Вместе с тем в мозге имеется довольно мощная система защиты в виде биливердина и билирубина, которые в физиологических концентрациях являются антиокислителями (Scigliano et al., 1997; Hammerman et al., 2002). Установлено, что головной мозг сам способен синтезировать эти вещества (Ewing et al., 1992; Bergeron et al., 1997; Calabrese, 2007). Другое дело при холестазе, когда избыток веществ-защитников антиокислителей делает их «врагами» головного мозга. Показано, что после 5-суточного холестаза у крыс происходит увеличение уровней желчных кислот и билирубина. Авторами показано, что антиокислительный эффект билирубина подавляется возрастающими концентрациями желчных кислот (Muchova et al., 2011).

При холестазе в ткани мозга страдает обмен глутамата/глутамина, что является, по мнению авторов, основной причиной гибели людей при данной патологии (Sijens et al., 2008). Однако у крыс астроциты через аминокислоту изолейцин усугубляют эти нарушения, а поскольку обмен её низок у данного вида животных, то, следовательно, по мнению авторов, не может стать причиной их гибели (Bak et al., 2009). Кроме того, билирубин ингибирует систему глутатион-S-трансферазы, нековалентно связывающей эндогенные метаболиты (Корик и Семак, 2008).

При холестазе в нейронах мозга повреждается и *эндоплазматическая сеть*, но её деструктивные изменения скорее вторичны, поскольку, по нашим данным, в ранние сроки

холестаза страдают митохондрии (разрушение мембран), провоцируя энергетический недостаток, и несколько позже (и/или одновременно) вовлекается в процесс эндоплазматическая сеть. В поздние сроки холестаза точно установить первичность ультраструктурных нарушений нейрона уже невозможно, поскольку оба этих деструктивных процесса усугубляют и без того тяжелое состояние нейрона. При холестазе наблюдается так называемый «стресс эндоплазматической сети» (Bochkis et al., 2008).

Стресс эндоплазматической сети играет существенную роль в метаболическом синдроме, устойчивости к инсулину и в стеатозе печени при ее трансплантации. Применение ТУДХК (тауроурсодезоксихолевой кислоты) дает положительный эффект через уменьшение активации цитокинов интерлейкинов-6 и 1β (IL-6 and IL- 1β) (Anderson et al., 2011). Кроме того, такой стресс может стать пусковым фактором (одним из механизмов) запуска клеточной смерти, при этом ключевым моментом является увеличение пальмитата (Pfaffenbach et al., 2010). Хронический стресс ЭС приводит к дисрегуляции липидного обмена в гепатоцитах, макрофагах, β -клетках и адипоцитах, играющих важную роль в патогенезе многих заболеваний. Тонкий механизм этого явления у млекопитающих сводится к тому, что при стрессе в ЭС происходит накопление белка, его модификация и разветвленный ответ модифицированных белков. Это активизирует три разных каскада передачи сигналов для редукции транскрипции и трансляции, а именно – первое – протеин киназа РНК, второе – белок inositol-requiring protein- 1α , и третье – активация фактора транскрипции-6. Это хорошо отражено в обзорах Cunard, Sharma (2011) и Zha, Zhou (2012). Вполне возможны подобные явления и в нейронах головного мозга.

Билирубин при холестазе оказывает свое действие не только на нейроны, но и на элементы нейроглии. Так, реактивность астроцитов к неконъюгированному билирубину реализуется через эффекты альфа-фактора некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкина один бетта (IL- 1β) (Fernandes, et al., 2011).

Не последняя роль при холестазе принадлежит **микроглии**. Её количество увеличивается и определяется нейронофагия во

всех областях мозга (Kikalishvili et al., 2009). Возрастает количество измененных клеточных форм (Rivera-Mancia, 2009).

Микроглия в процессах повреждения нейронов билирубином проявляет свое действие: во-первых, как фагоцитарное устранение повреждений, и, во-вторых, как замедление (отсрочка) ответной реакции на подобные действия со стороны нейронов через соответствующие пути: цитокинов – фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6; разрегулирование циклооксигеназы-2 и снижение активности металлопротеиназ-2 и -9 (Silva et al., 2010). Показано, что непрямой билирубин приводит к уменьшению иммунореактивности микроглии благодаря протенкиназе-С. При этом происходит активация нейтрофилов через экспрессию межклеточной молекулы адгезии-1 (Loftspring et al., 2011). Таким образом, действие неконъюгированного билирубина, кроме известных фактов

(гибель нейронов и астроглии, иммуностимуляция и окислительный стресс), реализуется через клетки микроглии. Нейроны

стимулируют усиление фагоцитарной активности с целью предотвращения их гибели, что в конечном итоге приводит к угнетению активности нейроглии (Silva et al., 2011). Кроме того, в развивающихся неврологических дисфункциях не последняя роль принадлежит многочисленным вторичным явлениям первичного действия билирубина (Falcão et al., 2014).

Интересна работа Baker et van Breukelen (2009) в которой, по мнению автора, такие симптомы, как вялость, апатия, плохой аппетит у белок связаны с действием билирубина на мозг.

У пациентов с шизофренией при госпитализации определено повышенное содержание неконъюгированного билирубина в крови. Автор предполагает повышенную предрасположенность к данному заболеванию у лиц с повышенным содержанием плазменного билирубина, поскольку у людей с врожденным синдромом идиопатической гипербилирубинемии (синдром Жилберта) такая вероятность довольно высока, хотя автор не рискует вводить в классификацию новый подтип шизофрении (Miyaoaka, 2011).

Таким образом, все вышеперечисленные эффекты билирубина (и отчасти желчных кислот) свидетельствуют о

повреждающем действии их в высоких концентрациях на нейроны.

При этом нарушаются функции нервной ткани, проявляющиеся в определенном комплексе клинических неврологических симптомов. Подобные эффекты наблюдали в эксперименте. Так, через 4 недели после перевязки общего желчного протока у развивающихся крыс-самцов (до полового созревания) наблюдали торможение познавательных процессов (Sheen et al., 2010).

Показана роль **опиоидной системы** в симптомах поведения, связанных с холестазом, таких как беспокойство, которое проявлялось на 13-е сутки у крыс после перевязки общего желчного протока. Другие симптомы («открытого времени руки» и «открытых записей руки») были зарегистрированы уже на 10-е сутки холестаза (Eslimi et al., 2011).

При холестазе в эксперименте на крысах установлена роль нарушения метаболизма моноаминов и окислительного стресса в повреждениях мозга. При этом наибольшие изменения отмечены на 10-е сутки опыта (Assimakopoulos et al., 2010; Faropoulos et al., 2010), что совпадает с нашими данными.

На крысах при остром холестазе показано, что происходит выброс вазопрессина гипоталамусом, который, как считают авторы, может защитить печень от избытка желчных кислот и повышенного давления (Doignon et al., 2011).

Изучена роль молекул адгезии нервных клеток при холестазе у мышей. Они активируются печеночными звездчатыми клетками, портальными фибробластами и холангиоцитами. Показано, что потеря этих молекул приводит к уменьшению продукции печеночного коллагена и активации печеночных звездчатых клеток (Rosenberg et al., 2011).

При лигировании спинномозгового нерва у крыс происходил апоптоз нейронов в продолговатый мозг (Leong et al., 2011).

У пациентов с заболеваниями печени при нейропсихической оценке выявлено снижение когнитивных (познавательных) функций. Авторы, проведя разностороннее исследование, установили, что этот эффект связан с нарушением регионального кровотока, причем в разных отделах мозга он существенно различался. Наиболее выраженные изменения определены в левой и правой

задних частях базальных ганглиев, провой затылочной доле и в правой нижней цингулярной области (O'Carroll et al., 1991).

Наши данные по изучению тирозинсодержащих пептидов как показателя эндогенной интоксикации показали, что в динамике подпеченочного холестаза в плазме крови на протяжении всего эксперимента их количество остается повышенным (включая 90-е сутки), при том, что содержание билирубина в крови к концу опыта приходило к норме. В ткани головного мозга имело место вначале некоторое повышение (2-е сутки), а затем, с 5-х суток и до конца опыта, – снижение содержания этих веществ – ГЭБ препятствует проникновению таких пептидов (Авер и др., 2007). При этом нарушалась активность глутатионредуктазы, поддерживающей низкий уровень окисленного глутатиона (кора больших полушарий, мозжечок, гипоталамус), что согласуется с данными других авторов (Cruz et al., 2007).

Результаты нашей работы показали, что уже на ранних сроках холестаза разрушаются кристы митохондрий. Можно полагать, что энергетический дефицит служит первопричиной дисфункции нейронов, проявляющейся в виде множественных структурных нарушений практически всех органелл, что в конечном итоге приводит клетку к сморщиванию и гибели.

Вместе с тем отрицать роль токсического действия желчных кислот и холестерина мы не можем. Они также вносят свою негативную лепту в эти и без того сложные механизмы. Однако необходимо отметить особо, что в организме образование большого количества токсических желчных кислот происходит несколько позднее, в сроки хронического холестаза (21 сутки) (Tripodi et al., 2011). При этом большинство работ, показывающих токсические эффекты данных кислот, выполнены на культурах клеток и тканей *in vitro*.

Таким образом, наши исследования подтвердили мнение тех ученых, которые считают, что при холестазе для головного мозга пусковым фактором наблюдаемых нарушений является именно билирубин (а не, к примеру, желчные кислоты). Из-за окислительного повреждения мембран нейронов, в частности митохондрий, страдает энергетика клетки как главенствующий фактор для энергозависимых процессов всех физиологических

внутриклеточных отправлений.

Апоптоз при холестазах и отведении желчи

Мозг относится к органам, потребляющим большое количество энергии, поэтому всякое нарушение структуры и функции митохондрий должно приводить к повреждению нейронов.

В наших моделях (стаз и отведение желчи) уже на ранних сроках нарушается структура митохондрий (кристы и внутренние мембраны) и, следовательно, страдает вся энергетика клетки.

При быстром развитии событий такие энергозатратные процессы, как апоптоз, попросту не успевают произойти. Действительно, в наших гистологических препаратах (их много тысяч) всех исследованных отделов мозга найдены лишь единичные фигуры апоптоза. Наоборот, мы наблюдали явления сморщивания нейронов, которые приводили их к гибели (клетки-тени, аморфные массы, детрит) – соответствующие стадии этих процессов описаны нами в предыдущих исследованиях (С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин, 2011; 2012).

Один из возможных механизмов запуска процессов апоптоза при обработке культуры нейронов билирубином – повышение уровня каспазы-3 как показателя апоптозного состояния клетки и снижение внутриклеточного выделения ионов кальция. Применение аминокислоты таурина как нейропротектора оказывало положительный эффект (Gao et al., 2011).

Добавление холестерина в инкубационную среду (сыворотка плюс 5мМ K^+) к клеткам-зернам коры мозжечка вызывало их апоптоз. Уменьшение концентрации холестерина применением метилового бета-циклодекстрина защищало нейроны от апоптоза. Вместе с тем показано, что повышение в среде концентрации ионов калия до 25 Мм предотвращало появление апоптоза (судили по фрагментации ДНК) (Zhou et al., 2012).

В работах Л. С. Кизюкевича (2005; 2011) показано, что при подпеченочном холестазах происходит повышение ионов калия в сыворотке крови (и моче). Тем самым можно объяснить, почему в своей работе мы не обнаружили среди нейронов мозга большого количества фигур апоптоза – ионы калия, видимо,

блокируют этот процесс.

Холестерин при отведении желчи и головной мозг

Холестерин является важным компонентом клеточных мембран нейронов, миелиновой оболочки в головном и спинном мозге и периферической нервной системы. Головной мозг содержит около 20% всего холестерина организма человека и животных (Björkhem et al., 2004). Сумма всех стеролов в головном мозге колеблется около 15-20 мг на грамм ткани. Большинство стеролов представлено незатерифицированным холестерином (Dietschy et al., 2004). В нервных клетках существует также затерифицированный холестерин в виде свободных липидных капель, но это составляет только около 1% общего содержания холестерина (Liu et al., 2009; Bryleva et al., 2010).

Для нормального функционирования нейронов необходимо определенное количество холестерина; всякий сбой – нарушение синтеза и/или его утечка (что имеет место в нашем случае – отведение желчи), а, равно как и при избытке, – накоплению (при холестазе) – нарушается морфологический и функциональный гомеостаз. В первом и во втором случаях это неминуемо приводит к дисфункции нейронов (Ko et al., 2005; Pooler et al., 2006).

В середине 60-х годов прошлого века опубликована монография И. Л. Брегадзе и П. А. Иванова (1965, с. 40), где проанализированы все известные случаи хирургического лечения пациентов с гепатобилиарной патологией, когда операцию заканчивали дренированием желчных протоков и наружным истечением желчи. По мнению авторов, это приводит к развитию так называемой «ахолической» болезни, приводящей к нарушению всех видов обмена веществ.

С потерей желчи нарушается водно-электролитный, кислотно-щелочной, минеральный и др. балансы, обмена, равновесия. Отсюда наблюдается характерная для такого состояния клиническая картина: апатия, адинамия, сонливость и т. д. При неоказании своевременной помощи пациенты погибают (Фишер, 1961, с. 168; Цыбырнэ, 1983, с. 57; Дедерер, 1990, с. 75; Мандрик и др., 2001; Кизюкевич, 2005). При оперативном лечении быстрая декомпрессия желчных путей с целью их санации

создает существенный перепад давления, что, как ни парадоксально, само по себе небезопасно: происходит разрушение

мембран гепатоцитов и последствия от такой лечебной процедуры еще хуже, чем от холестаза. Чтобы этого избежать, предложена методика поэтапного снижения давления в желчных путях (Козырев, 2002).

При таком состоянии в организме развивается определенный симптомокомплекс, все компоненты и динамика которого подробно описаны нами ранее в анализе литературы и собственных данных (Емельянчик и Зиматкин, 2012).

Холестерин встречается во всех клеточных мембранах, играет важную роль во многих процессах (синтез стероидных гормонов, желчных кислот и т. д.) (Липовский, 1978, с. 31; Шерлок и Дули, 1999, с. 27; Подымова, 1998, с. 31; Gimpl et Gehrig-Burge, 2007; Vecka et al., 2008; Garcia-Ruiz et al., 2009; Schmitz et Grandl, 2009). Механизмы распределения холестерина в клетке до конца не изучены, поскольку существуют данные о многофакторности процессов регуляции, поэтому свести их воедино в цельную картину пока не представляется возможным из-за неясности многих явлений. В самом механизме отмечена множественность как физиологических, фармакологических, так и генетических факторов (Lange et al., 1999). Установлено, что несколько хромосом принимают участие в регуляции синтеза холестерина в гепатоцитах, поэтому не представляется возможным точно проследить регуляцию его энтерогепатической циркуляции (Bottger et al., 1998; Rainwater et al., 1999).

Тонкие механизмы действия холестерина в клетках основаны на контроле некоторых процессов в клетках, а именно: химическая активность его связана с углеводными «хвостиками» фосфолипидов, через снижение подвижности жирных кислот и уменьшение проницаемости мембран для воды (Финагин и Косенко, 1975; Radhakrishnan and McConnell, 2000); регулирует транспорт и сортировку фосфолипидов, а именно сфингомиелина (Hoekstra and van IJendoorn, 2000), в переносе липидов, белков, заякоренных в липидах, и транспортных белков в участках мембран, богатых холестерином (Munkherjee et al., 1998).

При создании условия стаза-декомпрессии желчных путей в

клинике косвенно или напрямую просматриваются симптомы вовлечения структур головного мозга. Происходит нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (из-за эндотоксемии), страдает обмен биологически активных веществ, играющих роль нейротрансмиттеров, увеличивается их количество при снижении их синтеза, изменяется морфология целого ряда органов эндокринной системы (Туревский и др. 1993; Мацюк, 1995; Золотухин, 2000; Swain et al., 1995). Холестерин не проходит через ГЭБ, поэтому в головном мозге его количество постоянно, мозг же обладает своей собственной системой поддержания липидного гомеостаза, особенно в нейронах и астроцитах (Malevoiti et al., 1991; Danik et al., 1999; J. Chen et al., 2011). Можно полагать, что холестерин в нервной системе играет существенную роль, поскольку все процессы нейродегенерации начинаются с нарушения обмена именно холестерина (Кудинов, 2006; Lai et al., 2012).

Необходимость данного вещества подтверждается (определяется) еще в эмбриональном и раннем постэмбриональном периодах – при отсутствии холестерина нарушается весь ход развития головного и спинного мозга (Turley et al., 1998). Кроме того, ряд нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона, связывают с нарушением обмена холестерина. Это хорошо отражено в обзорной статье (Zhang et al., 2015). При этом авторы указывают на малоизученность метаболизма холестерина в головном мозге.

В последние годы исследованию метаболизма холестерина придан новый импульс. Это связано с увеличением на Земле числа людей пожилого и старого возраста. Нередко у них развиваются нейродегенераторные заболевания, что вызывает повышенный интерес исследователей к данному рода проблеме.

В последние десятилетия получили широкое применение гипохолестериновые препараты с целью профилактики атеросклеротических изменений (Chhabria et Mahajan, 2009). При этом применяют как ингибиторы синтеза, так и абсорбции холестерина. Есть сведения, что данные препараты могут легко проникать через ГЭБ и существенно вмешиваться в холестериновый обмен мозга, нарушая нейротрансмиттерную передачу (Cibičková, 2011).

При изучении действия ингибиторов синтеза холестерина (компактин и сквалестатин) на культуры клеток головного мозга была установлена индукция дозо- и времязависимой гибели нейронов (кора, мозжечок) (Keller et al., 1999; Michikawa et Yanagisawa, 1999). Причины, приводящие к гибели клеток, хорошо отражены в работе Кудинова и соавт. (2006), показавших появление нейродегенераторных изменений в строении (морфологии) нейрофиламентов при удалении циклодекстраном холестерина из нейронов гиппокампа *in vitro*. Данные структуры становились прерывистыми, имели многочисленные варикозные расширения. То есть страдает цитоскелет и транспортная система нервной клетки, как следствие, – функции всех органелл разрегулированы, в конечном итоге все это приводит нейроны к гибели.

Кроме того, показано, что при сжатии или набухании нейронов (что имело место в наших исследованиях), когда задействован цитоскелет клетки, происходит деполимеризация микрофиламентов, а это приводит к освобождению ГАМК и глутамата. В этом процессе участвуют интегрины, молекулы, связывающие экстра- и внутриклеточные (актиновые микрофиламенты цитоскелета) элементы при осмоиндуцированном выбросе медиаторов в пресинаптических окончаниях нейронов (Васим, 2009, с. 3, 13). В настоящий момент неизвестно, как клетка запускает последовательные внутриклеточные механизмы, ведущие к изменению её объема, что приводит к экзоцитозу нейротрансмиттеров (Васим, 2009, с. 12).

Это подтверждает наше предположение, что первопричиной всех изменений в мозге, наблюдаемых при отведении желчи, является именно нарушение холестеринового гомеостаза. Парадоксально, но факт: в такой структуре, как головной мозг, происходит «потеря» холестерина. Возможно, он необходим для печени, чтобы синтезировать и восполнять недостаток желчных кислот. Холестерин не способен проходить через гематоэнцефалический барьер. В мозге существует собственная система

превращения холестерина в 24-гидроксихолестерин (24 (S)-hydroxycholesterol), с помощью нейронного цитохрома P-450,

кодируемого геном CYP46A1, локализующегося исключительно в нейронах. А данное вещество способно беспрепятственно проходить ГЭБ и в печени превращаться в желчные кислоты (Lutjohann et von Bergmann, 2003; Lutjohann, 2006), что показано на примере культуры нейронов человека (Milagre et al., 2012). Роль семейства цитохромов P-450 в синтезе желчных кислот и холестерина при многих заболеваниях хорошо отражена в обзорной статье (Lorbek, Lewinska, 2012).

Изучено влияние oxysterol 27-hydroxycholesterol (27-ОНС), являющегося метаболитом холестерина, который может проходить ГЭБ, используется как маркер нейродегенеративных заболеваний. Установлено, что инъекции разных доз данного вещества могут негативно сказываться на когнитивных функциях (обучение, память) и на метаболизме холестерина в головном мозге (Zhang et al., 2015).

Безусловно, свою лепту в эти тяжелые процессы вносят другие нарушения обмена веществ. Так, например, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) очень быстро окисляются и продукты ПОЛ могут приводить нейроны к гибели (Keller et al., 1999).

Оксиды холестерина способны индуцировать апоптоз клеток микроглии у мышей с конденсацией клеточных ядер и фрагментацией ДНК. Не последняя роль в этом принадлежит оксиду азота (NO) как продукту активации микрофлоры кишечника (Попов и Миннебаев, 1997; Chang et al., 1998).

Эфиры холестерина (оксистеролы: 7 β -гидрокси-холестерин и 7-кетохолестерин) могут индуцировать апоптоз в культуре клеток через стимуляцию секреции интерлейкина-1 β (Lizard et al., 1997).

Установлена прямая связь между внутриклеточным разрушением ОI-амилоида микроглией и регулируемым апополипротеином-Е гомеостазом холестерина (Lee et al., 2012).

Интересна в этом плане работа Takahashi (2011), показавшего в числе факторов модуляции риска суицидальных случаев, кроме нарушения обмена биологически активных веществ, таких как серотонин, дофамин, кортизол, оксид азота, эпинефрин, норэпинефрин, сывороточный холестерин (повышенные концентрации) и половые гормоны (эстрадиол и прогестерон), воздействующих на определенные регионы коры головного мозга (орбитофронтальная/дорсолатеральная префронтальная кора и

миндалины).

В наших исследованиях показана *морфологическая* причина (разные проявления деструкции и гибели нейронов) как одно из недостающих звеньев в картине патогенеза состояний организма при отведении желчи. Отсюда становится понятным, почему при потере желчи в эксперименте наблюдались неврологические симптомы (Ганиткевич (1959).

В клинической практике, к счастью, «чистого» отведения желчи не встречается, а те имеющиеся случаи с дренированием желчных путей, безусловно, производятся на фоне других лечебных мероприятий и предшествующего холестаза. У такой категории пациентов происходят массовые «наслоения» патологических эффектов (звеньев последовательных цепей) всех органов и систем. Поэтому только в эксперименте можно достоверно определить и с уверенностью сказать, что причиной данных негативных эффектов является отведение желчи.

Таким образом, наши исследования показали, что при отведении желчи первопричинным (и модулирующим) фактором наблюдаемых изменений в головном мозге является потеря холестерина. Полностью отрицать роль других компонентов желчи, включая желчные кислоты, в этих сложных и многогранных механизмах мы категорично не можем. Возможно, для пищеварительной и выделительной систем первичные эффекты связаны именно с потерей холяновых кислот, как считают некоторые авторы (Кизюкевич и др., 1995, 2005). Возможно, тогда ещё не были известны работы по эффектам нейродегенерации при недостатке холестерина в мозге.

Роль желчных кислот при холестазе и отведении желчи

В физиологическом плане молекулы желчных кислот представляют собой поверхностно-активные амфипатические, планарные структуры. Показано, что они в больших концентрациях оказывают литическое (разрушающее) действие на мембраны эндотелиальных клеток ГЭБ, но даже при пониженных их концентрациях происходят структурные модификации в этих

клетках, т. е. и их избыток, и недостаток плохо сказывается на мембранах эндотелиоцитов гемокапилляров (Greenwood et al., 1991). Показана дозозависимая проницаемость ГЭБ для разных желчных кислот (Kitazawa et al., 1998; Hosoya et al., 2000).

При холестазе идет накопление гепатотоксичных первичных желчных кислот – хенодезоксихолевой, вторичных – дезоксихолевой (образующихся из холевой) и литохолевой (образующейся из хенодезоксихолевой). Однако следует заметить, что только при длительном холестазе происходит резкое увеличение токсических желчных кислот в живом организме (Tripodi et al., 2011). Билирубин является более мощным окислителем, чем желчные кислоты, и запуск процессов, связанных с токсическим действием самого билирубина, увеличение связанных с ПОЛ, ПОБ и др. на ранних стадиях холестаза происходит сильнее (наши работы, изданные ранее).

Ткань головного мозга может сама участвовать в метаболизме холестерина и, следовательно, опосредованно – холановых кислот (Bjorkhem et al., 1999; Norlin et al., 2000).

Рядом исследователей был вскрыт тонкий механизм действия желчных кислот (их разных видов) на мембраны нервных клеток: они оказывают влияние на целый ряд ферментов – Na^+ , K^+ -АТФазу клеток (Кравцов, 1974); Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФазу (Макогоненко и др., 1975; С. А. Кудинов и др., 1978); является хорошим стимулятором активности этаноламинофосфотрансферазы и холинфосфотрансферазы (Freysz et al., 1977), K^+ -ацетилфосфатазы и K^+ -нитрофенилфосфатазы (Гулидова, 1965; В. В. Кравцова и Кирсенко, 1978).

Зачастую при воздействии желчных кислот происходит набухание митохондрий клеток коры больших полушарий сильное, нежели белого вещества головного мозга. Авторы это связывают с разным химическим строением мембран этих отделов мозга (Гулидова, 1965; Кравцова и Кирсенко, 1978). В последние годы интерес к данному рода веществам не угас, поскольку роль желчных кислот в организме до конца не изучена (Duane, 2009).

Кроме токсического действия билирубина, желчные кислоты вносят свою лепту и в процессы деструкции нервной ткани при холестазе. В этом плане интересна работа китайских

авторов. Крысам с 13-х по 20-е сутки беременности внутрибрюшинно вводили препарат холевых кислот и на 21-е сутки проводили исследование нейронов головного мозга у крысят. При электронно-микроскопическом изучении показано, что малые дозы кислот ($1,4 \text{ мг/кг}^{-1}$) приводят нейроны к дегенерации и увеличению числа митохондрий. При больших дозах ($5,5 \text{ мг/кг}^{-1}$) происходит некроз нейронов, уменьшение числа митохондрий и эндоплазматической сети. В оставшихся митохондриях наблюдали ошаривание (увеличение объема), фрагментацию крист. В ядре определяли кариопикноз, исчезновение ядрышка, разреженность хроматина. Концентрация общих желчных кислот и нейрон-специфических энолаз в сыворотке крови имела позитивную корреляцию (L. Tan et Y. L. Ding, 2007).

Следует также отметить, что в организме образование большого количества токсических желчных кислот происходит в отдалённые сроки хронического холестаза (21 сутки) (Tripodi et al., 2011).

Таким образом, молекулярные и ультраструктурные клеточные механизмы действия токсичных желчных кислот имеют те же точки приложения (мембраны, митохондрии, ГрЭС и те же патологические механизмы, что и билирубин.

Глава 5

К ПАТОГЕНЕЗУ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ГИБЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ И ПОТЕРЕ ЖЕЛЧИ ОРГАНИЗМОМ

К патогенезу мультиорганной недостаточности при холестазе

По литературным данным, в патогенезе холестаза играют роль три основных фактора: во-первых, гипераммониемия; во-вторых – повышение билирубина в крови и всех органах (включая мозг); в-третьих – появление ложных нейротрансмиттеров. В последние годы показана также роль бактериальных липополисахаридов, перекисного окисления липидов, желчных кислот, снижения кровотока и т. д. Кроме того, исследования в данном направлении сосредоточены на установлении взаимосвязей между этими факторами и выявлении негативной роли их сочетания в развитии деструктивных изменений в организме. На последних моментах, представляющих повышенный интерес как нового направления изучения патогенеза холестаза, мы остановимся несколько подробнее.

Модель. В качестве экспериментальной модели холестаза нами применена перевязка общего желчного протока, поскольку для изучения механизмов патогенеза печеночной энцефалопатии Международное общество по печеночной энцефалопатии и комиссия по метаболизму азота – ISHEN (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Commission) рекомендовали к использованию в качестве моделей на животных: для воспроизведения острого отказа работы печени – модели деваскуляризации печени и острого отравления тиоцетамидом; для хронического расстройства печени – создание порто-кавального анастомоза или перевязка общего желчного протока. Последняя модель лучше всего воспроизводит умеренную энцефалопатию (Butterworth et al., 2009).

Объект. Отделы мозга. Выбор в качестве объекта исследования крыс-самцов продиктован тем, что у них более вы-

ражены изменения в организме при перевязке общего желчного протока; происходит значительное увеличение печеночных ферментов АсАТ и АлАТ, общего билирубина и фактора роста- $\beta 1$ через две недели после перевязки протока, нежели у особей женского пола (Chang et al., 2013).

Выбор областей головного мозга (фронтальная и теменная кора, кора мозжечка, ядро Е2 гипоталамуса) продиктован тем соображением что они представляют регионы, характеризующиеся разными типами нервных клеток, обмена веществ, цитоархитектуры и композиции белого вещества. Кроме того, отделы мозга в зависимости от пола и возраста имеют разный гомеостаз холестерина (M. Segatto et al., 2013).

Эндотоксемия. При комплексном исследовании (гистологическом, биохимическом, сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии), выполненном на 208 крысах Wistar, 90 собаках и 150 пациентах с подпеченочным холестазом, установлен патогенез развития мультиорганной недостаточности при снятии явлений холестаза наружным дренированием желчных протоков. В кишечнике к 12-14-м суткам процент разрушенных ворсинок составляет от 17,3 до 23,5% в зависимости от его отдела. При этом в кишечнике отсутствие желчи «позволяет» грамотрицательным бактериям и их эндотоксинам проникать в лимфатическую систему, минуя фильтры печени. После хирургической одноэтапной операции по устранению желчной гипертензии возникающее состояние декомпрессии вызывает активацию перекисного окисления липидов. Это происходит за счет обратного тока крови в портальную систему при падении давления в желчных протоках, тем самым происходит повреждение (разрушение) клеток печени. Причиной эндотоксемии является бактериальный липополисахарид, большое количество которого при холестазе накапливается в организме (и, соответственно, в крови). Установлено, что у выздоравливающих пациентов, перенесших сепсис или эндотоксический шок, происходит изменение познавательных процессов, включая «провалы» в памяти и дефицит внимания. Психометрические тесты показывали у людей определенные отклонения в нервно-психическом состоянии (Kordzaya, Goderdzishvili, 2000).

При холестазе **избыток бактериального липополисахарида** является одной из главных причин эндотоксемии. Липополисахариды взаимодействуют с рецепторами TLRs (toll-like receptors) на уровне макрофагов, вызывая выброс множества провоцирующих цитокинов, таких как TNF- α (tumor necrosis factor-alpha), IL-1 β (interleukin-1 beta), и IL-6 (interleukin-6). Эти белки могут проходить гематоэнцефалический барьер и активизировать микроглию и астроциты, расположенные вокруг мозговых капилляров. Кроме того, вышеназванные цитокины несут поток информации в мозг посредством блуждающего нерва (n. vagus) через так называемое провоцируемое отражение. В мозге цитокины и простагландины вызывают лихорадку и запускают патологические процессы болезни. В эксперименте введение липополисахарида крысам приводило к определенным расстройствам познавательных функций, через ослабление долгосрочного потенцирования (LTP – long-term potentiation), являющимся ключевым физиологическим процессом в обучении и пространственной памяти. Однако такой эффект наблюдали только при введении этого вещества в течение 4-х недель. Происходило двукратное увеличение количества дендритных шипиков, что связывают с повышенной активностью микроглии на периферические иммунные ответы, которая поддерживает (провоцирует) долгосрочные подобные эффекты в ЦНС. Предполагают, что микроглия непосредственно модулирует динамику ответа дендритных шипиков нейронов в ответ на введение бактериального липополисахарида. Авторы связывают (хотя бы частично) отрицательное воздействие бактериального липополисахарида на эмоциональные и познавательные процессы за счет воздействия на дендритный шипиковый аппарат нервных клеток (Kondo, Kohsaka, Okabe, 2011).

Окислительный стресс. ПОЛ. На преклинических моделях показана главенствующая роль окислительного стресса в развитии ишемического повреждения мозга. Однако чтобы привести клетку к гибели, необходимо накопление определенного уровня свободных радикалов, которые вызывают повреждение клетки через сложные механизмы, такие как угне-

тение тканевого дыхания, нарушение кальциевого обмена, эндотоксикоз, элементы воспаления. При холестазе происходит усиление окислительного стресса во всех тканях и органах, включая головной мозг.

Показано, что при этом происходит изменение экспрессии характерных для микроРНК и их мРНК мишеней, происходящей от нарастающей сверхэкспрессии глияльной гемоксигеназы-1. Это способствует осаждению железа, повреждению митохондрий и аутофагии в астроцитах, тем самым повышается уязвимость близлежащих нейронов для окислительного повреждения (Lin et al., 2015).

Вместе с тем показано, что угнетение ПОЛ не является достаточным, чтобы предотвратить индуцированные билирубином дисфункции нервной системы. Даже такие антиоксиданты, как тауроурсодезоксихолевая кислота, 12S- hydroxy-1,12-pyrazolinomincycline и миноциклин, не предотвращали полностью эффекты билирубина у новорожденных крысят. Авторы делают вывод – ПОЛ не является основным механизмом дисфункций, вызванных билирубином в нервной системе (Daoud et al., 2012).

Гипераммониемия, ПОЛ. Сделано предположение, что при холестазе вначале происходит активизация окислительного стресса, с одновременным уменьшением антиокислительной защиты. Возникающая затем гипераммониемия усугубляет данный процесс, увеличение уровня аммиака в крови вместе с окислительным стрессом вносит определенный вклад в патогенез печеночной недостаточности (Bosoi et al., 2012). Однако до сих пор не установлена зависимость между концентрацией аммиака в крови и степенью выраженности печеночной энцефалопатии. Кроме того, показана роль аквапорина-4 в отеке головного мозга и положительное влияние лечения данного состояния протопорфирином цинка и кобальта (Wang et al., 2013).

Таким образом, активация процессов окислительного стресса приводит к повышению содержания аммония в крови, а он сам усиливает процессы окислительного стресса, способствуя развитию печеночной недостаточности.

Билирубин, ЖК. Известно, что физиологические концентрации билирубина отличаются антиоксидантным дейст-

вием,

но возрастание его более физиологических норм становится уже негативным фактором. Так, после 5-суточного холестаза у крыс происходит увеличение уровней желчных кислот и билирубина в крови. Авторами показано, что антиокислительный эффект билирубина подавляется возрастающими концентрациями желчных кислот (Muchova et al., 2011).

Вместе с тем по мере увеличения срока холестаза у крыс в гомогенатах головного мозга происходит снижение общего количества желчных кислот, однако при этом происходит увеличение относительного содержания токсических желчных кислот, в частности литохолевой кислоты, которая составляет 87,4% от общего пула в мозге. При этом в плазме крови происходит увеличение уровней щелочной фосфатазы, общего билирубина и аммиака (Tripodi et al., 2012).

Билирубин. Стресс ЭР. Митохондрии. Показано, что неконъюгированный билирубин вызывает воспалительную реакцию, высвобождение глутамата и появление активных форм кислорода в поколениях нейронов и глиальных клеток *in vitro*. Запуск всех этих явлений в клетках-предшественниках олигодендроцитов при действии билирубина опосредован сигналами от эндоплазматической сети (ЭС, например, метаболизм глюкозы, регулируется белком GRP 78 (glucose-regulated protein), активацией каспазы-2). Последующая митохондриальная дисфункция приводит к потере мембранного потенциала и активации каспазы-9. Несколько позже активизируются калпаин, регулятор внутриклеточного Ca^{2+} , что все вместе нарушает работу ЭС и митохондрий. В конечном итоге стресс ЭС и дисфункция митохондрий приводят к нарушению дифференцировки олиго-дендроцитов и тем самым препятствуют миелинизации нервных волокон (Barateiro et al., 2012; Barateiro et al., 2013).

Ишемия. При холестазе имеет место повышение в крови уровня некоторых веществ (желчные кислоты, гистамин, вещество Р), увеличивающих сосудистую проницаемость. Была исследована проницаемость ГЭБ у крыс: в течение 7 дней после лигирования общего желчного протока производили введение красителя (alpha-naphthylisothiocyanate) в дозе 45 мг/кг/день. Установлено, что в некоторых областях головного мозга (кора

больших полушарий, гиппокамп, хвостатые ядра) кровотока был снижен на 50%. При введении дексаметазона (dexamethasone) также наблюдался подобный эффект. Было сделано заключение, что при холестазе происходит уменьшение мембранной текучести в эндотелиальных клетках. Авторы объясняют это изменением динамического равновесия между увеличенными уровнями холестерина в крови и холестерина мембран эндотелиоцитов, обращенных в сторону просвета гемокапилляра (Wahler et al., 1993).

Ишемия, ПОЛ. Окислительный стресс, развивающийся вслед за ишемией головного мозга, является катастрофическим последствием для всех его структур. Причина этого лежит в свободных радикалах, которые реактивны ко всем молекулярным цепям: липидам, белкам и нуклеиновым кислотам, окисляя и изменяя их химическую природу. Это хорошо отражено в обзоре Pradeep et al. (2012).

ГЭБ. Желчные кислоты. Исследованы защитные свойства гидрофильных желчных кислот (УДХК и гликоУДХК) на эндотелиальные клетки ГЭБ от неконъюгированного билирубина *in vitro*. Показано, что обе эти кислоты имеют 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. Они предотвращали активацию интерлейкина-6 мРНК, но только урсодезоксихолевая кислота блокировала выброс цитокинов, она же блокировала билирубин-индуцированную проницаемость барьера (Palmela et al., 2015).

Проведено исследование контактов эндотелиальных клеток ГЭБ мозга холестатических крыс *in vitro* и *in vivo*. У холестатических крыс с введением хенодезоксихолевой или дезоксихолевой кислоты (3 мкг/крысу/день в течение 1 или 5 дней), оценивали экспрессию и фосфорилирование окклюдина (occludin – плотный контактный белок), ZO-1 и ZO-2 (внутриклеточные белки), а также активность Rac1 (сигнальный путь для открытия плотных контактов). Данные вещества могут

привести к перестройке цитоскелета клетки и/или фосфорилированию белков плотного контакта окклюдина или клаудина-5. Показано, что при увеличении количества желчных кислот в сыворотке увеличивается проницаемость барьера через нарушение плотных контактов данных клеток (Quinn et al., 2014).

Отек мозга. ГЭБ. Установлено, что отек мозга развивается практически при всех болезнях печени, когда развивается печеночная энцефалопатия. Мозговой отек развивается, как правило, при острой печеночной недостаточности, однако причиной смерти таких пациентов служит мультиорганная недостаточность. В патогенезе отека мозга выделяют два аспекта: первый – это *цитостатический* – нарушение структуры астроцитов, которым принадлежит важная роль в развитии периваскулярного отека; второй – *изменения структуры гемокapилляров*, в котором первичная роль принадлежит нейротоксину аммиаку. При этом в эндотелии в первую очередь страдают митохондрии, а также базальная мембрана; кроме того, реагируют перициты и клетки микроглии (Thumburu et al., 2012).

При перевязке общего желчного протока и введении липополисахарида в течение 4, 5 и 6 недель у крыс показано, что в развитии отека мозга участвуют оба механизма (цитотоксический и вазогенетический). При только одной перевязке протока наблюдали умеренно выраженный отек мозга (Chavarria et al., 2013). Последнее согласуется с данными Butterworth et al. (2009) и нашими собственными данными (Емельянчик, 2014; 2015). Показано, что при травме головного мозга при умеренном отеке большинство соединений между эндотелиальными клетками гемокapилляров закрыто и не повреждено. Только при более сильных степенях отека наблюдается открытие межклеточных соединений. Причиной тому, считает автор, являются: осмотические силы, гипоксическое состояние и изменение белков межклеточных соединений (Castejón, 2012).

Вместе с тем, дисфункция ГЭБ, имеющая место хотя бы в течение некоторого времени, приводит к отеку мозга и развитию вторичных процессов, вызывая нейронную дисфункцию. Это хорошо отражено в обзоре Wunder et al. (2012).

Натрий. Отек мозга. Показана роль гипонатриемии в нару-

шении внутричерепного гомеостаза, приводящей к развитию отека головного мозга. Авторы данный эффект связывают с эндотелиальной синтазой оксида азота (Aleksandrowicz, Koźniewska, 2013).

Показана роль супраоптического ядра гипоталамуса в гипонатриемии у крыс с перевязкой общего желчного протока. Предполагают, что при данной модели холестаза происходит уменьшение выброса вазопрессина и окситацина в кровь (Cunningham et al., 2012).

Таким образом, при холестазе происходит увеличение проницаемости ГЭБ при одновременном снижении кровотока, что приводит к умеренному отеку мозга. Возможно, это «спасает» от массового проникновения эндотоксинов в его ткань, выступает как своеобразная защитная реакция на холестаз.

Гипераммониемия, эндотоксемия, отёк мозга. У цирротических крыс с перевязанным общим желчным протоком показано, что липополисахарид, как продукт эндотоксемии, оказывает синергетический эффект с повышенным содержанием аммония в крови, усиливая отек головного мозга и провоцируя кому. Авторы полагают, что это опосредуется через синтазу оксида азота (iNOS) и фактор некроза опухоли (NFκB). Кроме того, показано, что такое состояние приводит к нарушению целостности ГЭБ. Однако механизмы данного эффекта не выяснены (Wright et al., 2007; Wright et al., 2012).

Показано, что гипераммониемическая диета, как и перевязка общего желчного протока, у крыс приводит к нарушениям в головном мозге, особенно в мозжечке. Происходит активация микроглии, увеличивается количество маркеров воспалительной реакции (iNOS, интерлейкин-1β и простагландин E₂). Авторы считают, что все это вносит определенный вклад в нарушение познавательных процессов и двигательных изменений, наблюдаемых при печеночной энцефалопатии (R. Rodrigo et al., 2010).

Оксид азота. Определенная роль принадлежит оксиду азота. Так, в обзорной статье обобщены данные о роли асимметричного диметиларгинина в мультиорганной недостаточности. Поскольку данное вещество является конкурентным ингибитором синтазы оксида азота, приводящим к уменьшению синтеза азота оксида, это вызывает цепную реак-

цию патологических процессов во многих органах. При холестазах данное вещество выступает как один из факторов, приводящих к недостаточности, поскольку его изменения существенны в таких органах, как головной мозг и почки (Sheen et al., 2014).

ДНК. У крыс после 14 дней холестаза (перевязка общего желчного протока), происходило значительное увеличение в плазме крови активности АсАТ, АлАТ, гамма-глутамил-трансферазы (gamma glutamyl transferase), щелочной фосфатазы, прямого билирубина. При этом происходило изменение показателей окислительного стресса: увеличение активности малонового диальдегида, уменьшение глутатиона, окиси азота, возрастание активности каталазы, супероксиддисмутазы и глутатион-S-трансферазы, нарушения ДНК. Применение в качестве протектора холестатических изменений ликопена оказывало положительный эффект на структуру ДНК печени и почек (Aydin et al., 2013).

Хотя, по другим данным, при циррозе печени у крыс-самцов через 28 суток после перевязки общего желчного протока происходит повреждение ДНК клеток печени и головного мозга, но не клеток крови, сердца и почек (Nagaoka et al., 2011). Следовательно, повреждения ДНК в клетках головного мозга выявляются после 4-х недель холестаза.

У холестатических крыс (перевязка общего желчного протока) происходят максимальные гистологические изменения в астроцитарной глии головного мозга, причем это происходит пропорционально нарастанию срока холестаза (Rivera-Mancía et al., 2009). Мы наблюдали, что при холестазах в мозге происходит активация микроглиальных клеток, выражающаяся в появлении обилия фагосом в их цитоплазме, что необходимо для удаления погибших нейронов, что согласуется с данными Frontczak-Baniewicz [et al.] (2013).

Проведено исследование изменений в мозге от окислительного стресса и усиленного ПОЛ в результате механической желтухой (3, 7 и 14 суток). Установлено, что недельная декомпрессия после 7-суточного холестаза приводит к нормализации показателей (уровень билирубина, малоновый ди-

альдегид и др.) и обратимости ультраструктурных изменений в клетках мозга. Однако после 14-суточного холестаза подобное мероприятие (декомпрессия) улучшало биохимические показатели, но морфологических улучшений со стороны нейронов и астроцитарной глии не наблюдали, – напротив, в них развивались глубокие изменения. Авторы делают вывод, что холестаз более 7-ми суток приводит к необратимым изменениям в головном мозге, а клинические биохимические показатели (уровень билирубина и свободных радикалов) ненадежны в плане объективной оценки состояния пациента. Это важно для своевременного лечения и использования дренирования жёлчевыводящих путей (Dilektasli et al., 2015).

Показано, что уже 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 (Dhanda et al., 2013).

В работах Л. С. Кизюкевича (2006; 2010) было показано, что в патогенезе мультиорганной недостаточности при холестазе главенствующая роль принадлежит почкам, запускающим весь комплекс патологических реакций. Но следует заметить, что максимальные морфологические изменения в этом органе происходят только на 30-е сутки.

Некоторые авторы считают, что модель перевязки общего желчного протока вообще непригодна для моделирования гепаторенального синдрома у крыс, поскольку почечная недостаточность наблюдается при острой фазе данной модели, имея иной патофизиологический механизм в сравнении с хронической моделью (Assimakopoulos et al., 2009).

Другие авторы (Kordzaya and Goderdzishvili, 2000) после комплексного исследования (пациентов, умерших от холестаза, собак, крыс) на первый план из причин развития мультиорганной недостаточности выдвигают изменения в тонком отделе кишечника, они максимальные на 12-14-е сутки, способствующие развитию эндотоксемии. Данные других исследователей показывают, что максимальные изменения в печени при подпеченочном

холестазе у крыс происходят после 28-ми суток (Veidal et al., 2010).

В наших работах показано, что в коре больших полушарий мозга, коре мозжечка максимальные морфологические изменения отмечаются на 10-е сутки и сохраняются примерно до 20-ти суток. По нашему мнению, возможно, центральный нервный компонент выступает если не как главный, то, во всяком случае, как определяющий во всех этих патологических процессах.

Таким образом, при холестазе изменения происходят во всём организме. Причины, приводящие к такому состоянию, – многофакторные (билирубин, аммиак, желчные кислоты, эндотоксины, ПОЛ и др.), поэтому происходит запуск патологических процессов не в одной системе или органе, а *в целом организме*, отсюда понятно, почему развивается не моно- а мультиорганный недостаток.

Поскольку максимальные изменения в морфологическом плане в головном мозге регистрируются по срокам раньше, чем во всех остальных органах, это дает нам основание предположить, что в запуске (или модулировании) всех этих патологических процессов (мультиорганный недостаток) существенная (если не главенствующая) роль принадлежит головному мозгу.

Полученные нами экспериментальные результаты «подводят» морфологическую основу под неврологическую симптоматику, наблюдаемую в клинике у пациентов с холестазом, и могут помочь объяснить клинический механизм развития болезни и дать ответ на вопрос – почему наблюдаются психические и неврологические симптомы при патологии печени и какова роль изменений нервной системы в развитии полиорганной недостаточности?

Пусковым моментом является подпеченочный холестаз или отведение желчи. При холестазе основную роль играет билирубин, несколько меньшую – желчные кислоты и холестерин. При отведении желчи на первый план выходит холестерин и затем прочие вещества – желчные кислоты и билирубин. Билирубин как сильный окислитель воздействует на мембраны клеток (вместе с другими факторами: эндотоксемией и др.), активирует процессы ПОЛ и нейтрализует систему защиты нейронов от такого рода веществ. При этом появляются

гиперхромные, гипохромные, сморщенные нейроны, клетки-тени

—
изменения, в конечном счете приводящие нейроны к гибели.

При отведении желчи, по-видимому, идет потеря холестерина тканями организма как компенсаторная реакция на дефицит желчных кислот, синтезирующихся из него. Это приводит к разрушению мембран нейронов, в том числе митохондрий, что возможно, запускает дистрофические процессы в клетках.

То есть пусковые моменты разные, но приводят к одному и тому же эффекту – повреждению митохондрий, из-за которого страдают все клетки. Известный факт: нейроны реагируют на патологические воздействия по-разному, в зависимости от своего исходного функционального состояния. Отсюда понятна клеточная мозаика во всех исследованных областях – рядом с «нормальными» нейронами находятся деструктивно измененные клетки, что согласуется с данными (Узденский и соавт., 2007).

Далее, реакция нейронов разных отделов мозга на патологическое воздействие неодинакова и количество измененных клеточных форм отличается. Филогенетически более древние менее восприимчивы к такому экспериментальному воздействию.

По нашим данным, на 10-е сутки холестаза и 5-е сутки отведения желчи (определены максимальные нейрогистологические нарушения) количество измененных нейронов составляет для: фронтальной коры – 27% (погибших – 4%); при отведении – 45% (7% погибших); для теменной коры – 40% (7% погибших); при отведении желчи, соответственно, – 49% (9% погибших); для коры мозжечка – 67% (9% погибших (для нейронов Пуркинье – 13%); при отведении желчи – 68% измененных (20% погибших). Эти значения можно считать как критические, дальнейшее увеличение которых у холестатических животных приводит к развитию полиорганной недостаточности (если у крыс не успевала произойти реканализация желчных протоков).

Эта критичность цифр приемлема для отведения желчи, поскольку через сутки-полтора при продолжении эксперимента все крысы погибали. У них возникали необратимые изменения

во всем организме – не последняя роль, по-видимому, исходя из нашей работы, принадлежит нейронам, а именно, количеству оставшихся жизнеспособных, работающих нейронов. От их состояния и процента *обратимо* измененных клеточных форм зависит, произойдет ли запуск мульти- и полиорганной (в том числе печеночной) недостаточности и, соответственно, летальный исход или нет. Подобное явление важно, поскольку головной мозг является первопричиной стресс-синдрома для запуска каскада негативных изменений в целом организме. Мы представили схемы предполагаемого нами патогенеза полиорганной недостаточности при холестазе (рисунок 4.1) и патологии ГБС, нарушениях энтеро-гепатической циркуляции желчи (рисунок 4.2). При этом следует отметить, что многие звенья патогнезов этих состояний ещё не доказаны и нуждаются в дальнейших исследованиях.

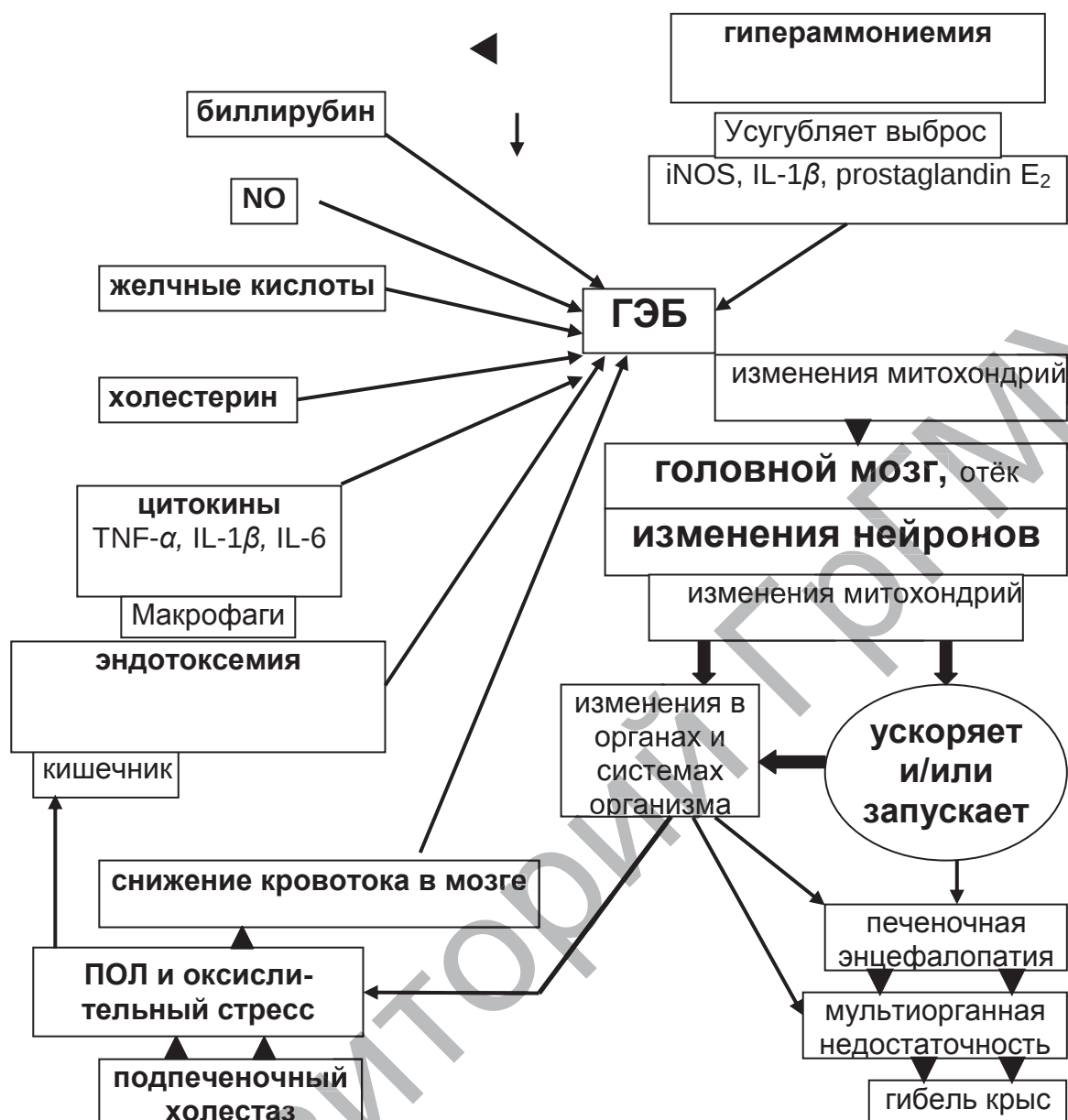


Рисунок 4.1. – Схема патогенеза полиорганной недостаточности при холестазе

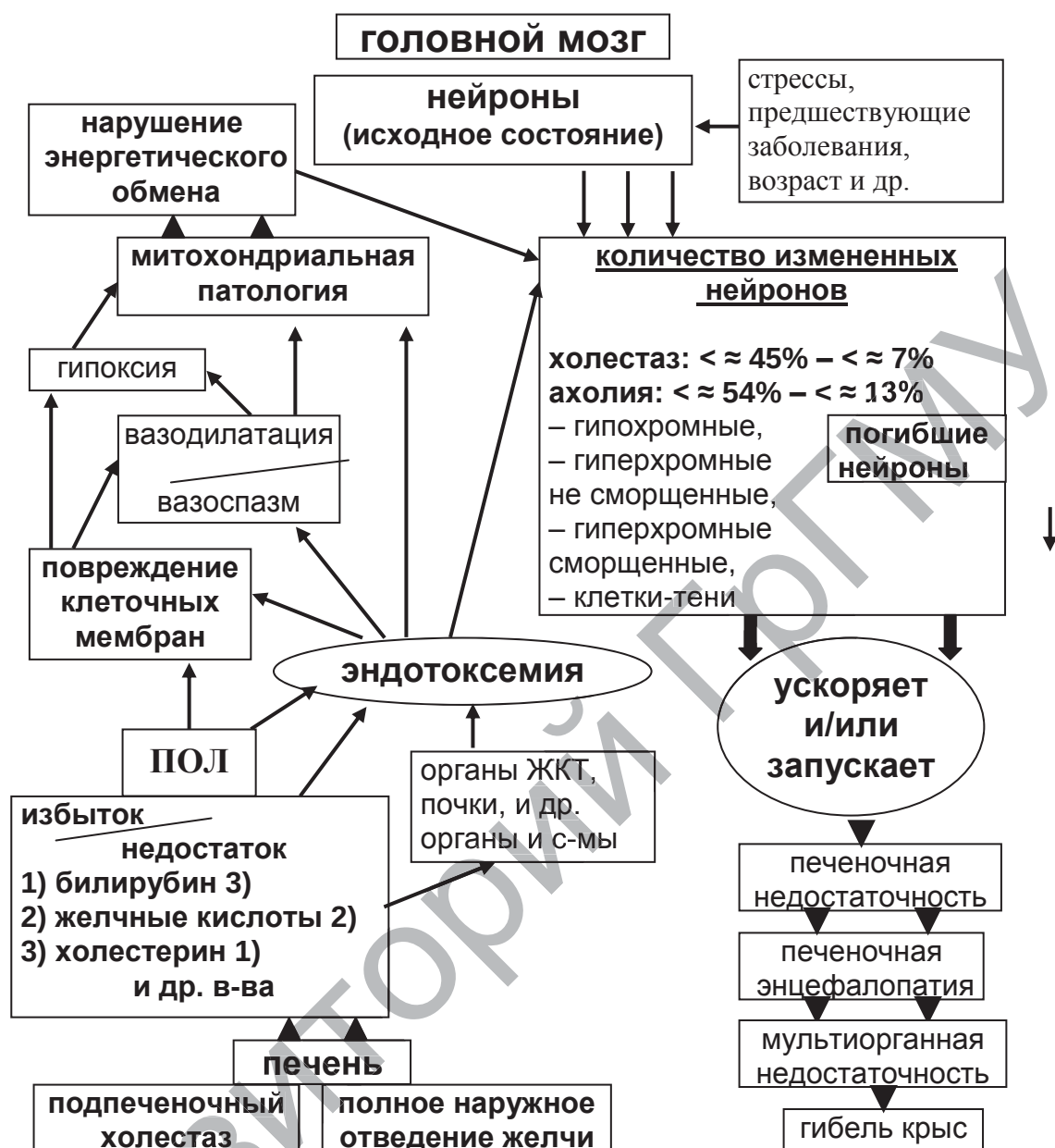


Рисунок 4.2. – Схема патогенеза полиорганной недостаточности при патологии ГБС

ПРИЛОЖЕНИЕ

Количественные результаты биохимического исследования крови, светооптической морфометрии, цитофотометрии нейронов головного мозга через двадцать суток холестаза и коррекция его последствий применением УДХК, а также после 10-суточного холестаза и последующего 3-3-суточного отведения жёлчи

Холестаз 20 суток и коррекция его последствий применением УДХК

Биохимические изменения в крови

Таблица 1. – Некоторые биохимические показатели сыворотки крови через 20 суток холестаза и коррекция его последствий применением УДХК (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	p	Z	p
Холестерин, ммоль/л		2,0±0,4	2,6±0,3 ** ↑	2,2±0,4	-2,78	0,006	-1,0	0,317
Билирубин, мкмоль/л	прямой	–	8,7±4,6 ** ↑	4,7±4,3 ●● ↑	-3,24	0,001	-3,0	0,003
	непрямой	10,3±2,4	8,95±3,9	7,7±3,7 ● ↓	1,39	0,165	2,29	0,022
	общий	10,3±2,4	16,4±3,5 ** ↑	14,1±7,1	-2,78	0,006	-1,0	0,317
АсАТ, U/L		218,4±46,6	245,1±46,5	190,8±45,3	-1,56	0,118	1,71	0,087
АлАТ, U/L		80,4±10,5	275,0±37,1 ** ↑	81,3±6,0	-3,24	0,001	-0,43	0,668
ЩФ, U/L		250,1±40,0	296,0±50,0 ** ↑	277,95±74,4	-3,12	0,002	-1,0	0,317
ЛДГ, E/L		820,0±55,0	990,0±161,5 ** ↑	860,5±141,0	-3,0	0,003	-0,86	0,391

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (для группы – контроль-опыт (холестаз); ● – $p < 0,05$; ●● – $p < 0,01$ (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК);

(–) – прямой билирубин отрицательный; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого

параметра

Фронтальная кора

Размеры и форма нейронов

Таблица 2. – Размеры и форма нейронов 2-го слоя фронтальной доли коры головного мозга крыс после 20 суток холестазы и коррекция его последствий применением УДХК (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	p	Z	p
Перикарион	б. радиус, мкм	12,37± 0,73	11,89± 1,34	12,36± 0,57	0,93	0,355	-0,57	0,568
	м. радиус, мкм	10,30± 0,35	9,64±0,9 ** ↓	10,04± 1,51	2,78	0,006	0,57	0,568
	периметр, мкм	38,81± 4,59	36,85± 1,57	38,83± 3,26	1,50	0,133	-0,29	0,775
	фактор элонг., ед.	1,17±0,04	1,20± 0,25	1,18± 0,09	-1,39	0,165	-0,29	0,775
	форм- фактор, ед.	0,87±0,01	0,86± 0,09	0,81± 0,03	1,16	0,247	1,86	0,063
	площадь, мкм ²	100,43± 1,63	88,83± 11,97 ** ↓	92,17± 18,9	2,66	0,008	1,0	0,317
	объем, мкм ³	5964,71± 686,53	5519,02± 867,82	6274,02± 1471,45	1,62	0,105	-0,29	0,775
Ядро	б. радиус, мкм	8,68±0,68	7,93± 1,35	8,29± 0,9	1,27	0,203	1,29	0,199
	м. радиус, мкм	7,42±0,41	6,29± 0,59 ** ↓	6,55± 0,47 ●● ↓	3,24	0,001	3,0	0,003
	периметр, мкм	28,18± 5,98	25,15± 3,23 * ↓	27,04± 2,64	2,31	0,021	1,43	0,153
	фактор элонг., ед.	1,21±0,03	1,24± 0,17 * ↑	1,24± 0,16	-2,43	0,015	-1,43	0,153
	форм- фактор, ед.	0,82±0,05	0,80± 0,12	0,75± 0,09	0,46	0,643	1,71	0,087
	площадь, мкм ²	51,32± 3,14	38,06± 4,94 ** ↓	41,13± 4,71 ●● ↓	2,89	0,004	3,0	0,003
	объем, мкм ³	2277,24± 281,67	1612,66± 325,19 ** ↓	1699,89± 288,54 ● ↓	2,89	0,004	2,43	0,015

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (холестаз)); ● – p<0,05; ●● – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК)); ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра; б. радиус – большой ради-

ус; м. радиус – малый радиус; фактор элонг. – фактор элонгации

Таблица 3. – Размеры и форма нейронов 3-го слоя фронтальной доли коры головного мозга крыс после 20 суток холестазы и коррекция его последствий применением УДХК (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	p	Z	p
Перикарион	б. радиус, мкм	14,58± 1,16	14,72± 0,56	16,25± 1,15 ● ↑	-0,69	0,487	-2,29	0,022
	м. радиус, мкм	12,31± 1,12	11,62± 1,25 * ↓	12,02± 1,24	2,31	0,020	0,86	0,391
	периметр, мкм	45,07± 2,09	46,08± 1,88	48,12± 3,35 ● ↑	-1,27	0,203	-2,14	0,032
	фактор элонг., ед.	1,15±0,05	1,21± 0,06 * ↑	1,29±0,10 ●● ↑	-2,20	0,028	-2,86	0,004
	форм- фактор, ед.	0,91±0,03	0,85± 0,02 ** ↓	0,83±0,05 ●● ↓	3,12	0,002	2,86	0,004
	площадь, мкм ²	141,44± 15,55	134,85± 7,35	135,39± 23,87	1,04	0,298	0,86	0,391
	объем, мкм ³	10007,93± 1471,28	10109,94± 1630,05	11807,28± 1081,67	0,12	0,908	-1,71	0,087
Ядро	б. радиус, мкм	10,55± 0,86	9,93±0,95	10,86± 1,82	1,50	0,133	-0,29	0,775
	м. радиус, мкм	8,94±0,83	7,85±1,56 * ↓	8,42±1,36	2,20	0,028	0,43	0,668
	периметр, мкм	32,81± 2,68	32,05±3,1	33,40± 5,55	1,04	0,298	-0,43	0,668
	фактор элонг., ед.	1,20±0,06	1,22±0,09	1,28±0,11 ● ↑	-1,27	0,203	-2,14	0,032
	форм- фактор, ед.	0,89±0,04	0,81± 0,06 ** ↓	0,83±0,04 ● ↓	2,78	0,006	2,29	0,022
	площадь, мкм ²	75,77± 12,89	59,37± 15,02 * ↓	72,39± 27,66	2,55	0,010	-0,14	0,886
	объем, мкм ³	4160,45± 901,77	2851,04± 785,3 * ↓	3848,65± 1587,46	2,55	0,010	-0,14	0,886

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (холестаз); ● – p<0,05; ●● – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК); ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра; б. радиус – большой радиус; м. радиус – малый радиус; фактор элонг. – фактор элонгации

Таблица 4. – Размеры и форма нейронов 5-го слоя фронтальной доли коры головного мозга крыс после 20 суток холестаза и коррекция его последствий применением УДХК (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	p	Z	p
Перикарион	б. радиус, мкм	19,69± 2,32	17,19± 2,02 * ↓	17,59± 0,16 ●● ↓	2,31	0,020	3,0	0,003
	м. радиус, мкм	13,36± 0,75	12,23± 3,04	14,4±1,0 ● ↑	1,04	0,298	-2,14	0,032
	периметр, мкм	55,04± 1,28	52,78± 5,47	52,82± 1,56 ● ↓	1,39	0,165	2,43	0,015
	фактор элонг., ед.	1,48±0,29	1,22± 0,16 *	1,23±0,09 ●● ↓	2,20	0,028	2,71	0,007
	форм- фактор, ед.	0,85±0,10	0,85± 0,10	0,9±0,01 ● ↑	0	1,0	-2,14	0,032
	площадь, мкм ²	199,40± 15,76	173,74± 16,19 ** ↓	198,77± 5,29	3,12	0,002	0,57	0,568
	объем, мкм ³	18335,86± 2317,43	16893,33± 4096,01	17485,86± 902,78	1,04	0,298	1,57	0,116
Ядро	б. радиус, мкм	11,27± 0,33	11,32± 1,63	10,73± 0,36 ● ↓	0,12	0,908	2,14	0,032
	м. радиус, мкм	9,05± 0,71	7,56±2,46	8,43±0,73	1,74	0,083	1,71	0,087
	периметр, мкм	34,41± 2,38	33,67± 2,64	33,20± 1,89	0,23	0,817	1,0	0,317
	фактор элонг., ед.	1,24±0,07	1,31±0,12	1,26±0,07	-1,85	0,064	-0,86	0,391
	форм- фактор, ед.	0,85±0,03	0,83±0,12	0,84±0,04	1,62	0,105	0,57	0,568
	площадь, мкм ²	79,88± 3,19	63,10± 20,28 * ↓	70,29± 13,64 ● ↓	2,08	0,037	2,0	0,046
	объем, мкм ³	4578,90± 206,27	3930,96± 1066,94 * ↓	3700,78± 693,04 ● ↓	2,43	0,015	2,0	0,046

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (холестаз); ● – p<0,05; ●● – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК);

↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра; б. радиус – большой радиус;

м. радиус – малый радиус; фактор элонг. – фактор элонгации

Таблица 5. – Активность ферментов и содержание РНК в перикарионах нейронов 2, 3 и 5 слоев фронтальной коры крыс после 20-ти суток холестаза и коррекция его последствий применением УДХК ($Me \pm IQR$)

По-каза-тель	Слой	Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	P	Z	P
СДГ	2	419,33± 20,69	331,23± 53,14 ** ↓	411,53± 67,48	3,24	0,001	1,43	0,153
	3	505,76± 54,59	374,44± 90,0 ** ↓	456,95± 14,40 ● ↓	3,24	0,001	2,0	0,046
	5	541,03± 57,64	364,04± 91,37 ** ↓	467,49± 2,18 ●● ↓	3,24	0,001	3,0	0,003
НАД Н-ДГ	2	333,33± 6,40	269,60± 77,02 * ↓	346,08± 30,07	2,31	0,020	-0,86	0,391
	3	693,21± 58,71	597,47± 77,86 ** ↓	665,23± 19,0 ● ↓	3,0	0,003	2,29	0,022
	5	755,40± 28,72	654,81± 61,33 ** ↓	702,78± 108,67	3,24	0,001	1,71	0,087
Г-6-ДФГ	2	240,01± 28,15	195,54± 35,83	217,80± 25,83	1,39	0,165	1,14	0,253
	3	288,54± 53,55	187,67± 12,68 ** ↓	213,62± 65,45	3,0	0,003	1,86	0,063
	5	358,13± 10,45	243,38± 27,23 ** ↓	302,23± 79,53 ●● ↓	3,24	0,001	3,0	0,003
КФ	2	217,87± 27,53	338,62± 39,30 ** ↑	304,77± 70,35 ● ↑	-3,0	0,003	-2,14	0,032
	3	235,44± 27,84	333,89± 26,01 * ↑	300,43± 91,41 ● ↑	-2,55	0,010	-2,14	0,032
	5	353,46± 32,18	449,16± 103,47	431,68± 6,93 ● ↑	-1,39	0,165	-2,14	0,032
ЛДГ	2	149,60± 6,36	237,66± 22,88 ** ↑	202,17± 90,91 ●● ↑	-3,24	0,001	-2,86	0,004
	3	234,62± 15,11	315,27± 10,31 ** ↑	244,44± 99,81	-3,24	0,001	-1,57	0,116
	5	217,05± 26,03	362,07± 21,10 ** ↑	336,31± 33,71 ●● ↑	-3,24	0,001	-3,0	0,003

По- каза- тель	Слой	Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	P	Z	P
РНК	2	306,04± 82,03	233,45± 10,12 ** ↓	258,48± 52,78	2,66	0,008	1,57	0,116
	3	463,78± 33,86	383,90± 57,23 ** ↓	440,75± 82,80 ● ↓	3,24	0,001	2,43	0,015
	5	778,27± 24,62	594,91± 30,57 ** ↓	677,77± 174,71 ● ↓	3,0	0,003	2,57	0,010

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (для группы – контроль-опыт (холестаз); ● – $p < 0,05$; ●● – $p < 0,01$ (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК); ↓ – Активность ферментов и содержание РНК статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра

Теменная кора

Размеры и форма нейронов

Таблица 6. – Размеры и форма нейронов 2-го слоя теменной доли коры головного мозга крыс после 20-ти суток холестаза и коррекция его последствий применением УДХК ($Me \pm IQR$)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	p	Z	p
Перикарион	б. радиус, мкм	10,92± 0,77	11,10± 0,82	11,03± 1,65	-0,12	0,908	0	1,0
	м. ради- ус, мкм	9,23± 0,36	8,45± 1,21 * ↓	8,96±1,20	3,0	0,003	1,43	0,153
	периметр, мкм	35,44± 2,28	33,57± 1,77 * ↓	33,96± 1,38 ● ↓	2,43	0,015	2,14	0,032
	фактор элонг., ед.	1,19± 0,05	1,25±0,24	1,19± 0,29	-1,85	0,064	-0,29	0,775
	форм- фактор, ед.	0,82± 0,01	0,82±0,12	0,86±0,09	-0,35	0,729	-1,29	0,199
	площадь, мкм ²	77,47± 5,32	70,23± 5,78 ** ↓	73,75± 4,57	2,78	0,006	1,57	0,116
	объем, мкм ³	4152,29± 371,63	3960,32± 407,19	4221,14± 451,36	1,50	0,133	0	1,0
Ядро	б. радиус, мкм	7,63±0,41	7,59±1,19	7,76±1,31	-0,12	0,908	0	1,0
	м. ради- ус, мкм	5,89±0,22	5,16±1,69	5,70±1,0	1,50	0,133	0,86	0,391
	периметр, мкм	24,57±2,5	21,82± 3,02 * ↓	22,57± 0,91	2,55	0,011	1,86	0,063
	фактор элонг., ед.	1,22±0,04	1,30±0,38	1,29± 0,25	-1,85	0,064	-1,14	0,253
	форм- фактор, ед.	0,77±0,08	0,78±0,10	0,82±0,13	-0,81	0,418	-1,0	0,317
	площадь, мкм ²	34,98± 4,64	27,26± 13,26	32,09± 2,72	1,73	0,083	1,43	0,153
	объем, мкм ³	1342,23± 269,81	966,55± 484,28 * ↓	1199,21± 87,05	1,97	0,049	1,14	0,253

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (для группы – контроль-опыт (холестаз)); ● – $p < 0,05$; ●● – $p < 0,01$ (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК)); ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; б. радиус – большой радиус; м. радиус – малый радиус; фактор элонг. – фактор элонгации

Таблица 7. – Размеры и форма нейронов 3-го слоя теменной доли коры головного мозга крыс после 20-ти суток холестаза и коррекция его последствий применением УДХК (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	p	Z	p
Перикарион	б. радиус, мкм	12,31± 0,42	12,17± 1,89	12,53± 0,71	0,69	0,488	-0,71	0,475
	м. радиус, мкм	10,51± 0,64	9,69±1,47 ** ↓	10,32± 0,57	3,12	0,002	1,14	0,253
	периметр, мкм	38,13± 0,58	36,76± 2,53	37,89± 2,52	1,62	0,105	0,29	0,775
	фактор элонг., ед.	1,15±0,02	1,20±0,53 * ↑	1,20±0,1	-2,43	0,015	-1,57	0,116
	форм- фактор, ед.	0,90±0,05	0,85±0,10	0,89±0,03	1,85	0,064	0,71	0,475
	площадь, мкм ²	100,57± 5,89	89,50± 4,31 ** ↓	98,97± 10,0	3,24	0,001	0,64	0,52
	объем, мкм ³	6245,18± 592,88	5448,88± 800,87 * ↓	6408,2± 1089,32	1,97	0,049	-0,29	0,775
Ядро	б. радиус, мкм	8,47±0,53	7,76±1,16	7,82±0,47	1,16	0,247	1,29	0,199
	м. радиус, мкм	6,90±0,55	5,34± 2,25 ** ↓	6,04± 1,51 ● ↓	2,89	0,004	2,29	0,022
	периметр, мкм	25,82± 1,49	22,75± 2,70 * ↓	22,68± 2,20 ● ↓	2,55	0,011	2,57	0,010
	фактор элонг., ед.	1,23±0,07	1,30± 0,78 * ↑	1,25±0,16	-2,20	0,028	-0,43	0,668
	форм- фактор, ед.	0,83±0,03	0,82±0,23	0,85±0,03	0,23	0,817	-1,0	0,317
	площадь, мкм ²	43,89± 5,21	30,51± 13,47 ** ↓	35,20± 9,11 ● ↓	3,0	0,003	2,29	0,022
	объем, мкм ³	1808,93± 287,89	1199,81± 471,61 ** ↓	1321,09± 385,21 ● ↓	3,0	0,003	2,57	0,010

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (холестаз)); ● – p<0,05; ●● – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК)); ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра; б. радиус – большой радиус;

м. радиус – малый радиус; фактор элонг. – фактор элонгации

Таблица 8. – Размеры и форма нейронов 5-го слоя теменной доли коры головного мозга крыс после 20-ти суток холестаза и коррекция его последствий применением УДХК (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	p	Z	p
Перикарион	б. радиус, мкм	13,58±0,57	13,58± 1,97	13,25± 0,40 ● ↓	0	1,0	2,0	0,046
	м. радиус, мкм	11,41±0,86	10,34± 1,41 ** ↓	11,04± 0,50	3,12	0,002	1,29	0,199
	периметр, мкм	41,44±0,82	39,81± 3,23	40,58± 1,94	1,04	0,298	1,57	0,116
	фактор элонг., ед.	1,17±0,09	1,25±0,23	1,18±0,04	-1,74	0,083	-0,57	0,568
	форм- фактор, ед.	0,90±0,03	0,87±0,08	0,90±0,03	1,85	0,064	-0,5	0,617
	площадь, мкм ²	122,46±8,8 5	106,78± 5,72 ** ↓	117,83± 8,93	3,24	0,001	1,29	0,199
	объем, мкм ³	8609,68± 699,28	7198,73± 1126,70 * ↓	7769,39± 1053,45	2,55	0,011	1,71	0,087
Ядро	б. радиус, мкм	8,92±0,86	8,66±0,78	8,44±0,47	0,93	0,355	1,29	0,199
	м. радиус, мкм	6,60±0,49	5,98±1,53	6,50±0,41	1,85	0,064	1,14	0,253
	периметр, мкм	26,34±1,06	24,75± 0,92 * ↓	25,60± 1,41	2,55	0,011	1,86	0,063
	фактор элонг., ед.	1,28±0,16	1,34±0,50	1,26±0,03	-0,92	0,355	0,57	0,568
	форм- фактор, ед.	0,85±0,03	0,83±0,16	0,85±0,02	1,39	0,165	-0,29	0,775
	площадь, мкм ²	44,26±7,30	39,24± 5,38 * ↓	42,97± 5,57	2,55	0,011	1,14	0,253
	объем, мкм ³	1890,77± 420,23	1582,05± 224,16 * ↓	1767,26± 307,77	2,55	0,011	1,57	0,116

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (холестаз)); ● – p<0,05; ●● – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК)); ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; б. радиус

—

большой радиус; m . радиус – малый радиус; фактор элонг. – фактор элонгации

Репозиторий ГРГМУ

Активность ферментов и содержание РНК

Таблица 9. – Активность ферментов и содержание РНК в перикарионах нейронов 2-, 3- и 5-го слоев теменной коры мозга крыс после 20-ти суток холестазы и коррекция его последствий применением УДХК (Me±IQR)

Показатель	Слой	Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	p	Z	p
СДГ	2	328,31± 34,97	230,68± 37,20 ** ↓	232,09± 10,88 ●● ↓	2,78	0,006	3,0	0,003
	3	422,90± 78,32	316,25± 98,01 * ↓	346,47± 134,88	2,55	0,011	1,71	0,087
	5	546,72± 28,65	449,45± 64,23 ** ↓	475,22± 19,17 ● ↓	3,24	0,001	2,57	0,010
НАДН-ДГ	2	357,50± 9,55	324,30± 46,23 ** ↓	326,51± 43,76 ● ↓	3,12	0,002	2,14	0,032
	3	469,64± 27,49	407,23± 85,44 * ↓	440,49± 80,02 ● ↓	1,97	0,049	2,14	0,032
	5	745,80± 42,07	686,91± 97,60 * ↓	720,38± 131,47	2,31	0,021	0,29	0,775
Г-6-ДФГ	2	229,68± 34,53	141,09± 75,99	229,70± 43,16	1,85	0,064	0,86	0,391
	3	239,01± 11,75	154,84± 40,95 ** ↓	237,52± 6,60	3,0	0,003	0,43	0,668
	5	348,10± 32,20	261,0± 28,32 ** ↓	280,76± 83,74 ● ↓	2,66	0,008	2,29	0,022
КФ	2	236,94± 23,81	335,47± 19,94 ** ↑	328,51± 40,23 ●● ↑	-3,24	0,001	-2,86	0,004
	3	246,87± 56,06	421,31± 45,64 ** ↑	346,63± 87,23 ●● ↑	-3,24	0,001	-3,0	0,003
	5	409,38± 40,68	433,41± 37,42 * ↑	406,73± 83,42	-2,08	0,037	-0,71	0,475
ЛДГ	2	141,99± 3,41	244,16± 41,98 ** ↑	219,99± 21,37 ●● ↑	-3,24	0,001	-3,0	0,003
	3	229,24± 14,08	316,24± 44,93 ** ↑	225,81± 26,10	-3,0	0,003	0,14	0,886
	5	298,78± 14,81	345,49± 52,25 ** ↑	316,46± 33,54 ● ↑	-3,24	0,001	-2,14	0,032

Показатель	Слой	Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	p	Z	p
РНК	2	467,12± 13,01	346,65± 44,16 ** ↓	435,55± 96,94 ● ↓	3,0	0,003	2,43	0,015
	3	778,09± 2,11	654,49± 100,45 ** ↓	677,89± 65,18 ●● ↓	3,24	0,001	3,0	0,003
	5	776,84± 13,45	610,71± 89,44 ** ↓	675,67± 29,08 ●● ↓	3,24	0,001	2,71	0,007

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (для группы – контроль-опыт (холестаз)); ● – $p < 0,05$; ●● – $p < 0,01$ (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК)); ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра

Кора мозжечка

Размеры и форма нейронов

Таблица 10. – Размеры и форма нейронов Пуркинье коры мозжечка крыс после 20-ти суток холестаза и коррекция его последствий применением УДХК (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	p	Z	p
Перикарион	б. радиус, мкм	18,35± 0,66	18,21± 0,76	18,42± 0,83	0,41	0,685	-0,86	0,391
	м. радиус, мкм	14,31± 0,53	13,21± 1,02 * ↓	14,41± 1,98	2,43	0,015	-0,14	0,886
	периметр, мкм	62,22± 1,82	62,14± 3,06	60,84± 4,94	1,04	0,298	1,14	0,253
	фактор элонг., ед.	1,28± 0,15	1,37±0,13	1,29± 0,22	-1,62	0,105	-0,57	0,568
	форм- фактор, ед.	0,70± 0,02	0,68±0,06	0,72± 0,08	1,27	0,203	-0,43	0,668
	площадь, мкм ²	198,39± 3,03	178,46± 7,72 ** ↓	199,10± 12,77	3,24	0,001	-0,29	0,775
	объем, мкм ³	17911,05± 1247,44	16298,30± 2687,15 * ↓	18129,85± 1959,82	2,55	0,011	-0,57	0,568
Ядро	б. радиус, мкм	12,87± 0,67	12,75± 0,83	13,23± 0,75	1,16	0,247	0	1,0
	м. радиус, мкм	10,05± 0,58	9,04± 0,58 ** ↓	9,67±1,32	3,24	0,001	1,29	0,199
	периметр, мкм	43,54± 0,60	42,59± 2,05	44,31± 5,27	1,50	0,133	-0,71	0,475
	фактор элонг., ед.	1,28± 0,10	1,31±0,12	1,32±0,06	0,23	0,817	-1,14	0,253
	форм- фактор, ед.	0,72±0,06	0,70±0,06	0,71±0,05	0,58	0,563	0,14	0,886
	площадь, мкм ²	104,06± 5,55	85,10± 2,43 ** ↓	92,64± 10,04 ● ↓	3,24	0,001	2,57	0,010
	объем, мкм ³	6541,70± 172,22	5321,79± 551,14 ** ↓	6517,33± 602,48	3,24	0,001	0,29	0,775

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (холестаз)); ● – p<0,05; ●● – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК)); ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; б. радиус

большой радиус; м. радиус – малый радиус; фактор элонг. – фактор элонгации
Таблица 11. – Размеры и форма клеток-зерен коры мозжечка мозга крыс после 20-ти суток холестаза и коррекция его последствий применением УДХК (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	p	Z	p
Перикарион	б. радиус, мкм	6,37±0,23	5,73± 0,33 ** ↓	6,17±0,38	3,24	0,001	1,43	0,153
	м. радиус, мкм	5,36±0,18	4,72± 0,32 ** ↓	5,14±0,61	3,24	0,001	1,43	0,153
	периметр, мкм	21,33±0,62	18,67± 1,66 * ↓	20,45± 2,04	2,43	0,015	1,71	0,087
	фактор элонг., ед.	1,19±0,07	1,24±0,03	1,24±0,1	-1,62	0,105	-0,57	0,568
	форм- фактор, ед.	0,74±0,05	0,75±0,08	0,74±0,04	-0,23	0,817	-0,36	0,721
	площадь, мкм ²	26,11±1,04	20,57± 2,26 ** ↓	25,04± 4,79	3,24	0,001	1,71	0,087
	объем, мкм ³	845,42 ±23,9	621,07± 98,99 ** ↓	783,18± 219,06	3,24	0,001	1,29	0,199
Ядро	б. радиус, мкм	5,01±0,28	4,37± 0,38 * ↓	4,86±0,38	2,31	0,020	1,71	0,087
	м. радиус, мкм	4,02±0,36	3,40± 0,37 ** ↓	3,84±0,38	2,78	0,006	1,0	0,317
	периметр, мкм	16,22±0,46	13,88± 0,77 * ↓	15,17± 0,66 ● ↓	2,43	0,015	2,14	0,032
	фактор элонг., ед.	1,30±0,06	1,31±0,08	1,29±0,06	-0,58	0,563	0,29	0,775
	форм- фактор, ед.	0,72±0,11	0,70±0,10	0,74±0,07	0,58	0,563	-0,57	0,568
	площадь, мкм ²	14,96±2,15	11,09± 1,81 ** ↓	14,03± 3,13	2,66	0,008	1,0	0,317
	объем, мкм ³	371,17± 64,33	240,03± 62,76 * ↓	341,48± 84,44	2,55	0,010	0,86	0,391

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (холестаз)); ● – p<0,05; ●● – p<0,01 (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК)); ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; б. радиус –

большой радиус; м. радиус – малый радиус; фактор элонг. – фактор элонгации

Активность ферментов и содержание РНК

Таблица 12. – Активность ферментов и содержание РНК в нейропиле молекулярного слоя, в перикарионах нейронов Пуркинье и клеток-зерен коры мозжечка крыс после 20-ти суток холестаза и коррекция его последствий применением УДХК ($Me \pm IQR$)

Показатель	Слой	Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	P	Z	P
СДГ	1	248,69± 18,62	206,92± 43,03 * ↓	219,81± 49,04	2,20	0,028	1,43	0,153
	2	450,20± 9,61	342,92± 69,27 ** ↓	443,95± 8,88	3,24	0,001	1,86	0,063
	3	308,02± 20,80	231,69± 25,76 ** ↓	250,13± 30,13 ● ↓	3,24	0,001	2,0	0,046
НАД Н-ДГ	1	234,81± 14,94	216,50± 21,74	233,26± 40,95	1,85	0,064	0,57	0,568
	2	656,53± 26,55	583,74± 29,92 ** ↓	638,49± 61,57	2,78	0,006	1,0	0,317
	3	409,30± 45,03	284,31± 94,48 ** ↓	359,12± 24,31 ●● ↓	3,24	0,001	3,0	0,003
Г-6- ДФГ	1	203,54± 23,58	145,07± 25,41 ** ↓	197,70± 33,82 ● ↓	2,78	0,006	2,14	0,032
	2	331,52± 17,24	236,85± 20,13 ** ↓	280,37± 96,9 ● ↓	3,24	0,001	2,0	0,046
	3	231,16± 28,14	156,74± 28,86 ** ↓	182,62± 68,08 ●● ↓	2,66	0,008	2,86	0,004
КФ	1	135,30± 12,42	152,41± 37,29 * ↑	138,47± 34,13	-2,08	0,037	-0,43	0,668
	2	372,91± 55,03	437,34± 44,06 * ↑	427,88± 8,67 ● ↑	-2,31	0,021	-2,14	0,032
	3	137,88± 3,40	233,49± 5,35 ** ↑	221,54± 98,22	-3,24	0,001	-1,0	0,317
ЛДГ	1	206,70± 12,10	307,35± 27,81 ** ↑	225,29± 20,95 ●● ↑	-3,24	0,001	-2,71	0,007
	2	312,33± 24,36	405,15± 49,25 ** ↑	362,02± 72,35 ●● ↑	-3,12	0,002	-3,0	0,003
	3	157,24± 88,28	358,15± 95,57 ** ↑	253,13± 5,63 ●● ↑	-3,24	0,001	-3,0	0,003
РНК	1	206,46± 64,90	162,96± 32,36	181,16± 36,45	1,85	0,064	0,71	0,475

Показатель	Слой	Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт с УДХК (n=6)	Контроль к опыту (холестаз)		Контроль к опыту с УДХК	
					Z	P	Z	P
	2	777,74± 1,80	663,56± 94,89 ** ↓	752,23± 19,82	3,12	0,002	1,86	0,063
	3	779,01± 70,54	621,62± 115,74 ** ↓	737,47± 89,97	2,78	0,006	1,71	0,087

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (для группы – контроль-опыт (холестаз); ● – $p < 0,05$; ●● – $p < 0,01$ (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК); ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра

Гистаминергические нейроны

Размеры и форма нейронов

Таблица 13. – Размеры и форма гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса после холестаза в течение 20-ти суток и их коррекция применением УДХК (окраска на выявление активности МАО Б) ($Me \pm IQR$)

Показатель	Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт холестаз с УДХК (n=6)
Большой радиус, мкм	25,90±2,71	26,70±0,92	26,61±1,83
Малый радиус, мкм	16,33±1,30	16,18±1,19	16,51±1,49
Периметр, мкм	79,76±5,41	79,58±1,57	79,78±4,76
Фактор элонгации, ед.	1,53±0,17	1,65±0,21	1,57±0,22
Форм-фактор, ед.	0,67±0,02	0,64±0,04	0,66±0,02
Площадь, мкм ²	319,68± 41,51	330,97±28,17	321,88±6,03
Объем, мкм ³	4300,69± 837,47	4531,14± 572,10	4345,18± 123,02

Примечание – все показатели $p > 0,05$

Таблица 14. – Размеры и форма гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса после холестаза в течение 20-ти суток и их коррекция применением УДХК (окраска по методу Ниссля) ($Me \pm IQR$)

Показатель	Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт холестаз с УДХК (n=6)
Большой радиус, мкм	20,43±0,81	21,56±0,96 ** ↑	20,80±1,90
Малый радиус, мкм	13,56±0,81	13,53±1,66	13,69±1,09
Периметр, мкм	64,01±4,51	65,91±4,10	65,25±7,66
Фактор элонгации, ед.	1,46±0,12	1,59±0,25	1,48±0,08
Форм-фактор, ед.	0,65±0,05	0,66±0,05	0,64±0,05
Площадь, мкм ²	205,34± 16,81	219,90±25,68	224,0±31,59
Объем, мкм ³	2214,04± 276,35	2453,63± 432,16	2522,85± 526,01

Примечание – ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра

Активность ферментов и содержание РНК

Таблица 15. – Активность ферментов в гистаминергических нейронах ядра E2 гипоталамуса после холестаза в течение 20-ти суток и их коррекция применением УДХК ($Me \pm IQR$)

Показатель	Контроль (n=7)	Опыт (холестаз) (n=8)	Опыт холестаз с УДХК (n=6)
МАО Б	604,76±57,14	473,98±107,68 * ↓	511,46±51,10 ●● ↓
СДГ	331,23±26,16	291,08±15,35 ** ↓	307,35±11,28 ● ↓
НАДН-ДГ	646,37±32,36	690,67±68,82 * ↑	657,19±27,58
НАДФН-ДГ	503,03±17,19	544,05±37,06 * ↑	527,37± 40,90 ● ↑
Г-6-ФДГ	295,53±22,33	323,80±11,90 ** ↑	319,86±8,08 ● ↑
КФ	464,17±30,16	565,18±9,89 ** ↑	497,21±24,59 ●● ↑
ЛДГ	400,19±36,37	412,98±66,39	396,56±15,64

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (для группы – контроль-опыт (холестаз)); ● – $p < 0,05$; ●● – $p < 0,01$ (для группы – контроль-опыт (коррекция УДХК)); ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра

Десятисуточный холестаз и последующие трое суток отведения желчи

Биохимические изменения в желчи

Таблица 16. – Количество и некоторые биохимические показатели жёлчи после 10-суточного холестаза и последующего 3-суточного отведения жёлчи (в 2-часовых порциях; в сравнении с первой порцией) (Me±IQR)

Показатель		Время от начала отведения жёлчи, час		Z	p
		2	12		
Количество жёлчи, мл/час/100г		0,0863±0,0464	0,0749±0,0359	0,08	0,936
Жёлчные кислоты, мг%		1300,0±248,0	998,0±22,0 * ↓	2,40	0,016
Холестерин, ммоль/л		3,3±1,0	2,8±0,1	1,36	0,175
Билиру- бин, мкмоль/л	прямой	30,5±1,9	25,7±3,2 ** ↓	2,61	0,009
	непрямой	82,4±11,9	72,3±14,7	1,67	0,095
	общий	111,3±11,6	98,1±9,7 * ↓	1,98	0,047

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра

Продолжение таблицы 16

Показатель		Время от начала отведения жёлчи, час	Z	p	Время от начала отведения жёлчи, час	Z	p
		24			48		
Количество жёлчи, мл/час/100 г		0,0876± 0,0359	-0,08	0,936	0,1205± 0,0252	-1,92	0,055
Жёлчные кислоты, мг%		834,0±160,0 ** ↓	2,61	0,009	728,0±141,0 ** ↓	2,61	0,009
Холестерин, ммоль/л		2,44±0,35 * ↓	2,30	0,022	1,83±0,84 * ↓	2,40	0,016
Били- рубин, мкмоль /л	прямой	19,7±2,5 ** ↓	2,61	0,009	25,7±6,7	1,36	0,175
	непрямой	41,5±7,3 ** ↓	2,61	0,009	24,3±3,4 ** ↓	2,61	0,009
	общий	63,9±3,6 ** ↓	2,61	0,009	50,0±1,7 ** ↓	2,61	0,009

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра

Окончание таблицы 16

Показатель		Время от начала отведения жёлчи, час	Z	p
		72		
Количество жёлчи, мл/час/100 г		0,1476±0,0568 * ↑	-2,56	0,010
Жёлчные кислоты, мг%		604,0±114,0 ** ↓	2,61	0,009
Холестерин, ммоль/л		0,97±0,43 ** ↓	2,61	0,009
Билирубин, мкмоль/л	прямой	35,7±11,3	-0,10	0,917
	непрямой	22,8±1,0 ** ↓	2,61	0,009
	общий	55,2±5,5 ** ↓	2,61	0,009

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра

Биохимические изменения в крови

Таблица 17. – Некоторые биохимические показатели сыворотки крови после 10-суточного холестаза и последующего 3-суточного отведения жёлчи ($\text{Me} \pm \text{IQR}$)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
Холестерин, ммоль/л		2,02±0,18	2,84±0,09 * ↑	-2,56	0,011
Билирубин, мкмоль/л	прямой	–	1,17±0,51 ** ↑	-2,74	0,006
	непрямой	10,3±0,66	15,5±2,30 * ↑	-2,56	0,011
	общий	10,3±0,66	16,67±2,15 ** ↑	-2,74	0,006
АсАТ, U/L		206,8±10,9	263,35±42,30 * ↑	-2,37	0,018
АлАТ, U/L		80,3±8,8	157,65±24,40 ** ↑	-2,74	0,006
ЩФ, U/L		254,0±31,0	415,5±76,0 ** ↑	-2,74	0,006
ЛДГ, E/L		851,6±33,1	626,2±144,7 ** ↑	-2,74	0,006

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; (–) – прямой билирубин отрицательный; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра

Фронтальная кора

Размеры и форма нейронов

Таблица 18. – Размеры и форма нейронов 2-го слоя фронтальной доли коры головного мозга крыс после 10-ти суток холестаза и последующего 3-суточного отведения жёлчи (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
Перикарион	большой радиус, мкм	12,42±0,35	11,68±0,66 * ↓	1,98	0,047
	малый радиус, мкм	10,52±0,65	9,43±0,18 * ↓	2,19	0,028
	периметр, мкм	38,19±0,92	35,21±0,69 * ↓	2,40	0,016
	фактор элонгации, ед.	1,16±0,04	1,19±0,06	-1,36	0,175
	форм-фактор, ед.	0,90±0,01	0,88±0,01	1,36	0,175
	площадь, мкм ²	100,53±9,73	84,83±2,26 * ↓	1,98	0,047
	объем, мкм ³	6382,60± 717,87	4956,65± 182,99 * ↓	2,19	0,028
Ядро	большой радиус, мкм	8,83±0,39	8,31±0,85	1,36	0,175
	малый радиус, мкм	7,42±0,31	7,23±0,50	1,36	0,175
	периметр, мкм	27,66±1,47	26,20±1,47	1,78	0,076
	фактор элонгации, ед.	1,16±0,04	1,22±0,03	-1,15	0,251
	форм-фактор, ед.	0,86±0,01	0,86±0,01	0,94	0,347
	площадь, мкм ²	49,21±5,81	47,66±5,66	1,36	0,175
	объем, мкм ³	2200,27± 251,63	2017,34± 357,72	1,57	0,117

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра

Таблица 19. – Размеры и форма нейронов 3-го слоя фронтальной доли коры головного мозга крыс после 10-ти суток холестаза и последующего 3-суточного отведения жёлчи (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
Перикарион	большой радиус, мкм	15,84±0,24	14,12±0,50 ** ↓	2,74	0,006
	малый радиус, мкм	12,73±0,21	11,71±0,89 ** ↓	2,74	0,006
	периметр, мкм	47,98±0,35	42,92±0,10 ** ↓	2,74	0,006
	фактор элонгации, ед.	1,21±0,04	1,20±0,06	0	1,0
	форм-фактор, ед.	0,89±0,01	0,88±0,02 * ↓	2,01	0,045
	площадь, мкм ²	157,66±9,51	129,74± 2,03 ** ↓	2,74	0,006
	объем, мкм ³	12494,64± 873,83	9206,41± 372,40 ** ↓	2,74	0,006

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
Ядро	большой радиус, мкм	10,60±0,34	10,17±0,36	1,64	0,10
	малый радиус, мкм	8,97±0,17	8,34±0,44 ** ↓	2,74	0,006
	периметр, мкм	33,26±0,95	31,39±2,09	1,46	0,144
	фактор элонгации, ед.	1,17±0,02	1,21±0,03	-1,10	0,273
	форм-фактор, ед.	0,89±0,02	0,88±0,03	0,55	0,584
	площадь, мкм ²	75,92±0,83	68,55±6,87 * ↓	2,19	0,029
	объем, мкм ³	4020,32± 78,83	3293,76± 368,98 * ↓	2,37	0,018

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра

Таблица 20. – Размеры и форма нейронов 5-го слоя фронтальной доли коры головного мозга крыс после 10-ти суток холестаза и последующего 3-3-суточного отведения жёлчи (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
Перикарион	большой радиус, мкм	17,89±0,64	16,39±0,42 ** ↓	2,74	0,006
	малый радиус, мкм	13,61±0,47	12,72±0,75 ** ↓	2,74	0,006
	периметр, мкм	52,29±0,05	48,16±0,45 ** ↓	2,74	0,006
	фактор элонгации, ед.	1,27±0,03	1,29±0,08	-0,18	0,855
	форм-фактор, ед.	0,88±0,01	0,89±0,02	0,37	0,715
	площадь, мкм ²	190,04±5,66	160,68± 2,87 ** ↓	2,74	0,006
	объем, мкм ³	17048,14± 689,31	13145,9± 820,2 ** ↓	2,74	0,006
Ядро	большой радиус, мкм	10,98±0,89	10,03±0,55 * ↓	2,37	0,018
	малый радиус, мкм	8,73±0,29	8,29±0,41 ** ↓	2,74	0,006
	периметр, мкм	32,84±1,04	30,65±0,62 * ↓	2,56	0,011
	фактор элонгации, ед.	1,22±0,03	1,19±0,01 ** ↓	2,74	0,006
	форм-фактор, ед.	0,87±0,02	0,89±0,01	-1,64	0,10
	площадь, мкм ²	71,43±9,43	63,11±4,45 * ↓	2,19	0,029
	объем, мкм ³	3828,5±520,3 5	3273,42±380,18 * ↓	2,37	0,018

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра

Активность ферментов и содержание РНК

Таблица 21. – Активность ферментов и содержание РНК в перикарионах нейронов 2-, 3- и 5-го слоев фронтальной коры мозга крыс после 10-ти суток холестаза и последующего 3-суточного отведения жёлчи (ед.×10³) (Me±IQR)

Показатель	Слой коры	Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
СДГ	2	443,02±2,31	291,10±87,74 ** ↓	2,74	0,006
	3	479,62±2,68	336,78±117,26 ** ↓	2,74	0,006
	5	482,15±23,68	366,62±97,21 ** ↓	2,74	0,006
НАДН-ДГ	2	417,28±12,42	335,73±41,70 * ↓	2,56	0,011
	3	696,03±81,15	628,76±77,01 * ↓	2,56	0,011
	5	695,93±54,01	586,20±70,50 ** ↓	2,74	0,006
Г-6-ФДГ	2	242,07±12,40	213,40±67,64	0,73	0,465
	3	300,91±9,96	223,98±67,92 * ↓	2,56	0,011
	5	362,74±3,13	323,31±91,98 ** ↓	2,74	0,006
КФ	2	269,54±8,78	343,95±80,77	-1,83	0,068
	3	248,17±0,69	286,17±92,40	-1,83	0,068
	5	411,03±48,70	452,30±99,29	-1,10	0,273
ЛДГ	2	243,35±10,36	219,92±37,76	1,28	0,201
	3	259,83±20,30	241,92±8,85	1,28	0,201
	5	272,61±3,72	320,60±1,70 ** ↑	-2,74	0,002
РНК	2	259,10±12,03	219,28±92,07	1,28	0,201
	3	457,89±3,17	419,99±53,40 ** ↓	2,74	0,006
	5	737,94±43,50	603,0±103,63 ** ↓	2,74	0,006

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра

Теменная кора

Размеры и форма нейронов

Таблица 22. – Размеры и форма нейронов 2-го слоя теменной доли коры головного мозга крыс после 10-ти суток холестаза и последующего 3-суточного отведения жёлчи (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
Перикарион	большой радиус, мкм	11,13±0,16	10,56±0,26 ** ↓	2,74	0,006
	малый радиус, мкм	9,15±0,12	8,71±0,28 ** ↓	2,74	0,006
	периметр, мкм	35,18±0,71	32,42±0,81 ** ↓	2,74	0,006
	фактор элонгации, ед.	1,23±0,01	1,18±0,06	1,28	0,201
	форм-фактор, ед.	0,87±0,01	0,84±0,05	0,91	0,361
	площадь, мкм ²	80,26±1,92	70,19±2,34 ** ↓	2,74	0,006
	объем, мкм ³	4451,33± 273,26	3647,95± 215,77 ** ↓	2,74	0,006
Ядро	большой радиус, мкм	7,74±0,08	7,39±0,18	1,64	0,10
	малый радиус, мкм	6,38±0,29	5,98±0,10	1,64	0,10
	периметр, мкм	24,40±0,46	22,85±0,40 ** ↓	2,74	0,006
	фактор элонгации, ед.	1,23±0,06	1,20±0,06	0,55	0,584
	форм-фактор, ед.	0,82±0,02	0,83±0,05	-1,10	0,273
	площадь, мкм ²	38,94±3,66	33,87±2,83 ** ↓	2,74	0,006
	объем, мкм ³	1530,98± 197,37	1271,65± 117,11 * ↓	2,37	0,018

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра

Таблица 23. – Размеры и форма нейронов 3-го слоя теменной доли коры головного мозга крыс после 10-ти суток холестаза и последующего 3-суточного отведения жёлчи (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
Перикарион	большой радиус, мкм	12,80±0,24	11,47±0,11 * ↓	2,56	0,011
	малый радиус, мкм	10,45±0,15	9,49±0,16 ** ↓	2,74	0,006
	периметр, мкм	38,49±0,44	34,71±1,16 * ↓	2,56	0,011
	фактор элонгации, ед.	1,18±0,02	1,20±0,03	-1,46	0,144
	форм-фактор, ед.	0,90±0,02	0,88±0,02	1,46	0,144
	площадь, мкм ²	101,51±4,83	82,53±5,17 ** ↓	2,74	0,006
	объем, мкм ³	6564,93± 327,23	4735,61± 435,78 ** ↓	2,74	0,006

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
Ядро	большой радиус, мкм	8,18±0,39	7,88±0,34	1,83	0,068
	малый радиус, мкм	7,01±0,51	6,37±0,55	1,64	0,10
	периметр, мкм	25,74±0,91	24,49±0,96 * ↓	2,01	0,045
	фактор элонгации, ед.	1,20±0,01	1,26±0,05	-1,46	0,144
	форм-фактор, ед.	0,85±0,02	0,85±0,03	-0,55	0,584
	площадь, мкм ²	43,36±2,60	37,79±2,94 * ↓	2,19	0,029
	объем, мкм ³	1765,13± 171,63	1444,34± 174,66 *	2,19	0,028

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра

Таблица 24. – Размеры и форма нейронов 5-го слоя теменной доли коры головного мозга крыс после 10-ти суток холестаза и последующего 3-суточного отведения жёлчи (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
Перикарион	большой радиус, мкм	14,05±0,43	12,79±0,50 * ↓	2,37	0,018
	малый радиус, мкм	11,17±0,03	10,08±0,30 ** ↓	2,74	0,006
	периметр, мкм	41,47±0,22	38,19±1,32 * ↓	2,37	0,018
	фактор элонгации, ед.	1,23±0,05	1,26±0,04	-1,28	0,201
	форм-фактор, ед.	0,88±0,01	0,87±0,01	0,91	0,361
	площадь, мкм ²	118,60±3,06	99,04±2,30 * ↓	2,37	0,018
	объем, мкм ³	8068,85± 369,51	6325,61± 240,81 * ↓	2,56	0,011
Ядро	большой радиус, мкм	8,38±0,15	8,03±0,39	1,64	0,10
	малый радиус, мкм	6,74±0,44	6,25±0,60 * ↓	2,01	0,045
	периметр, мкм	25,87±1,40	24,62±0,84 * ↓	2,01	0,045
	фактор элонгации, ед.	1,22±0,04	1,24±0,01	-0,55	0,584
	форм-фактор, ед.	0,87±0,01	0,85±0,01 * ↓	2,37	0,018
	площадь, мкм ²	45,66±3,21	39,70±5,96	1,64	0,10
	объем, мкм ³	1899,72± 170,92	1552,27± 342,53	1,46	0,144

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра

Активность ферментов и содержание РНК

Таблица 25. – Активность ферментов и содержание РНК в перикарионах нейронов 2-, 3- и 5-го слоев теменной коры мозга крыс после 10-ти суток холестаза и последующего 3-суточного отведения жёлчи (ед.×10³) (Me±IQR)

Показатель	Слой коры	Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
СДГ	2	342,52±4,04	232,03±6,91 ** ↓	2,74	0,006
	3	415,77±5,27	245,17±55,66 ** ↓	2,74	0,006
	5	458,67±1,18	400,72±72,99 * ↓	2,01	0,045
НАДН-ДГ	2	340,05±3,26	306,65±49,02 ** ↓	2,74	0,006
	3	430,24±25,63	356,15±26,12	1,83	0,068
	5	675,46±69,43	620,50±88,41	1,46	0,144
Г-6-ФДГ	2	243,22±11,59	228,41±30,30 * ↓	2,19	0,029
	3	250,44±8,65	207,04±36,15 ** ↓	2,74	0,006
	5	338,03±15,18	274,45±83,18 * ↓	2,19	0,029
КФ	2	298,01±20,61	322,42±6,70 ** ↑	-2,74	0,006
	3	288,07±8,14	415,46±22,41 ** ↑	-2,74	0,006
	5	352,02±12,49	432,25±11,0 ** ↑	-2,74	0,006
ЛДГ	2	170,39±9,71	219,59±12,18 ** ↑	-2,74	0,006
	3	249,09±17,94	224,99±10,86 ** ↓	2,74	0,006
	5	271,85±5,71	310,0±6,46 * ↑	-2,56	0,011
РНК	2	428,12±20,83	400,59±76,24	0,91	0,361
	3	747,09±16,30	666,87±78,18 * ↓	2,56	0,011
	5	743,0±6,03	663,93±62,12 ** ↓	2,74	0,006

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра

Кора мозжечка

Размеры и форма нейронов

Таблица 26. – Размеры и форма нейронов Пуркинье коры мозжечка крыс после 10-ти суток холестаза и последующих 3-х суток отведения жёлчи (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
Перикарион	большой радиус, мкм	17,05±0,37	16,80±0,83	0,73	0,465
	малый радиус, мкм	15,03±0,39	14,05±0,65	1,83	0,068
	периметр, мкм	52,73±1,75	50,32±1,54 * ↓	2,19	0,029
	фактор элонгации, ед.	1,08±0,03	1,12±0,03	-1,83	0,068
	форм-фактор, ед.	0,92±0,02	0,92±0,02	0,18	0,855
	площадь, мкм ²	200,65± 8,72	181,87± 11,54 * ↓	2,01	0,045
	объем, мкм ³	17481,87± 834,7	15250,06± 1476,10	1,83	0,068
Ядро	большой радиус, мкм	12,54±0,60	11,28±0,31 ** ↓	2,74	0,006
	малый радиус, мкм	11,27±1,15	10,03±0,76 ** ↓	2,74	0,006
	периметр, мкм	37,49±1,0	33,43±0,70 ** ↓	2,74	0,006
	фактор элонгации, ед.	1,11±0,01	1,11±0,01	0,55	0,584
	форм-фактор, ед.	0,90±0,03	0,90±0,03	0,55	0,584
	площадь, мкм ²	101,07±7,88	79,80±5,99 ** ↓	2,74	0,006
	объем, мкм ³	7340,80± 528,85	5186,41± 1920,02 ** ↓	2,74	0,006

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра

Таблица 27. – Размеры и форма клеток-зерен коры мозжечка крыс после 10-ти суток холестаза и последующих 3-х суток отведения жёлчи (Me±IQR)

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
Перикарион	большой радиус, мкм	7,05±0,81	6,46±0,54	1,10	0,273
	малый радиус, мкм	5,42±0,38	4,94±0,40 * ↓	2,01	0,045
	периметр, мкм	21,05±0,96	18,40±3,64	1,46	0,144
	фактор элонгации, ед.	1,12±0,02	1,13±0,03	-0,37	0,715
	форм-фактор, ед.	0,88±0,02	0,86±0,02	1,29	0,201
	площадь, мкм ²	30,41±2,83	21,80±3,93 ** ↓	2,74	0,006
	объем, мкм ³	1023,87± 262,44	776,37± 243,43	1,10	0,273

Показатель		Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
Ядро	большой радиус, мкм	5,43±0,44	5,14±0,89	-0,18	0,855
	малый радиус, мкм	4,13±0,67	4,11±0,16	0,37	0,715
	периметр, мкм	15,35±0,85	14,18±1,37 * ↓	2,01	0,045
	фактор элонгации, ед.	1,12±0,02	1,13±0,02 * ↑	-2,01	0,045
	форм-фактор, ед.	0,84±0,02	0,85±0,01	-1,10	0,273
	площадь, мкм ²	16,36±1,66	13,48±1,51	1,64	0,10
	объем, мкм ³	454,14±127,6 4	408,21±206,19	-0,37	0,715

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра

Активность ферментов и содержание РНК

Таблица 28. – Активность ферментов и содержание РНК в нейропиле молекулярного слоя, перикарионах нейронов Пуркинье и клеток-зерен коры мозжечка крыс после 10-ти суток холестаза и последующих 3-х суток отведения жёлчи (ед.×10³) (Me±IQR)

Показатель	Слой коры	Контроль (n=7)	Опыт (n=7)	Z	p
СДГ	1	300,55±78,31	230,33±1,21 * ↓	2,56	0,011
	2	448,47±22,75	396,89±82,70	1,46	0,144
	3	325,48±8,76	245,05±15,46 ** ↓	2,74	0,006
НАДН-ДГ	1	243,22±1,83	231,94±13,35	1,83	0,068
	2	637,33±1,17	558,48±13,53 ** ↓	2,74	0,006
	3	419,59±61,77	374,47±69,23	1,64	0,10
Г-6-ФДГ	1	231,16±26,33	203,34±43,40 ** ↓	2,74	0,006
	2	322,67±11,75	236,35±80,95 * ↓	2,19	0,029
	3	242,10±5,51	145,92±27,30 ** ↓	2,74	0,006
КФ	1	138,33±6,20	137,54±6,85	0,37	0,715
	2	374,72±13,27	405,88±27,28 * ↑	-2,01	0,045
	3	136,19±5,19	145,32±57,78	-0,55	0,584
ЛДГ	1	229,13±2,88	278,71±9,84 * ↑	-2,56	0,011
	2	270,17±10,37	341,16±46,34 ** ↑	-2,74	0,006
	3	222,14±12,93	328,99±29,69 ** ↑	-2,74	0,006
РНК	1	212,47±39,87	176,14±25,76	1,83	0,068
	2	746,07±9,90	649,27±86,95 ** ↓	2,74	0,006
	3	752,32±17,99	684,36±150,51 * ↓	2,19	0,029

Примечание – * – p<0,05; ** – p<0,01 по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра

ЛИТЕРАТУРА

1. Авер В. В., Емельянчик С. В., Зиматкин С. М. Активность ферментов обмена глутатиона в органах крыс с 90-дневным холестазом // Тезисы докладов III Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы экологии – 2007» 21-23 ноября 2007. – Гродно. – 2007. – С. 89-90.
2. Авер В. В., Емельянчик С. В., Зиматкин С. М., Мандрик К. А. Окислительный стресс у крыс после 48 часов подпеченочного холестаза // Вестник Гродненского государственного университета имени Янки Купалы. – 2007. – № 4, серия 2. – С. 112–117.
3. Агафонов, А.А. Обоснование выбора метода дренирования желчных путей при механической желтухе / А. А. Агафонов [и др.] // Хирургия. – 1979. – № 5. – С. 82–86.
4. Андреев, А. П. Лапароскопическая хирургия холедохолитиаза. Опыт лечения 165 пациентов / А. П. Андреев [и др.] // Актуальн. пробл. хирургич. гепатол: материалы VI Междунар. конф. хирург.-гепатол. стран СНГ, Киев, 4-6 нояб., 1998 г. / Анналы хирург. гепатол. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 30–31.
5. Бебуришвили, А. Г. Возможность отказа от интраоперационной холангиографии при калькулезном холецистите / А. Г. Бебуришвили, В. В. Голдрайх, Е. Г. Спиридонов // Актуальн. пробл. хирургич. гепатол: материалы VI Междунар. конф. хирург.-гепатол. стран СНГ, Киев, 4-6 нояб., 1998 г. / Анналы хирург. гепатол. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 36.
6. Брегадзе, И.Л. Наружные желчные свищи / И. Л. Брегадзе, П. А. Иванов. – М.: Медицина, 1965. – 144 с.
7. Васим, Т. В. Транспорт нейротрансмиттеров в анизоосмотических условиях пресинаптическими нервными окончаниями мозга: автореф. ... дис. канд. биол. наук: 03.00.02 / Т. В. Васим; НАН Беларуси, ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии». – Минск, 2009. – 24 с.
8. Видадь. Лекарственные препараты в Беларуси: справочник Видадь. – Москва: АстраФармСервис, 2007. – 976 с.
9. Волков, Д. Е. Эндотоксинемия и напряжённость гуморального иммунитета при хирургических заболеваниях внепечёчных желчевыводящих путей / Д. Е. Волков [и др.] // Казан. мед. журнал. – 2001. – Т. 82, № 3. – С. 180–183.
10. Волыхина, В. Е. Некоторые аспекты энерготропной терапии / В. Е. Волыхина, В. Н. Базылев // Ксенобиотики и живые системы: материалы III Междунар. науч. конф., Минск, 22-24 окт. 2008г. / Белорус. гос.

ун-т; редкол.: В. М. Юрин (отв. ред) [и др.]. – Минск, 2008. – С. 23–24.

11. Воронцов, О. К. Эндолимфатическая и сочетанная иммуностимуляция больных острым холециститом в послеоперационном периоде / О. К. Воронцов // Пробл. лимфол. и количеств, патол.: матер, объедин. науч. сес. Рос. мед. акад. естеств. наук (биомед. секц.), Москва, 20-21 нояб., 1996. – М. 1997. – С. 42–43.

12. Гавриленко, Г. А. Клинико-экспериментальное обоснование применения антиоксидантов в лечении механической желтухи / Г. А. Гавриленко [и др.] // Хирургия. – 1991. – № 11. – С. 35–43.

13. Ганиткевич, Я. В. Влияние задержки и потерь желчи на аналитико-синтетическую деятельность коры головного мозга / Я. В. Ганиткевич // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 1959. – Т. 9, № 5. – С. 690–700.

14. Ганиткевич, Я. В. Значение желчи для деятельности нервной системы / Я. В. Ганиткевич // Физиология пищеварения: тез. докл. 9 конф., посвящ. 50-летию ВОСР, Одесса, 29 сент. – 5 окт. 1967 / Одесский гос. ун-т. – Одесса. – 1967. – Часть 1. – С. 58–59.

15. Ганиткевич, Я. В. Клеточные и молекулярные механизмы физиологического действия желчных кислот / Я. В. Ганиткевич // Успехи физиологических наук. – 1984. – Т. 15, № 4. – С. 46–67.

16. Ганиткевич, Я. В. Поверхностно-активные вещества организма и их изменения при нарушении желчевыделения / Я. В. Ганиткевич // Физиология и патология пищеварения (краткие сообщения). – Львов, 1965. – С. 41–44.

17. Ганиткевич, Я. В. Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма / Я. В. Ганиткевич, Я. В. – Киев, 1980. – 178 с.

18. Гарипов, Р. М. Острый холецистит у больных пожилого и старческого возраста: алгоритм лечения. / Р. М. Гарипов, Ю. В. Богдасаров, Т. В. Мусин // 5 Всероссийский съезд по эндоскопической хирургии: тез докл., Москва, 20-22 февр., 2002 г. // Эндоскоп. хирургия. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 28.

19. Глушков, Н. И. Наш опыт хирургического лечения рубцовых стриктур и повреждений желчных протоков / Н. И. Глушков, К. Г. Кубачев // Клин. мед. (Новгород). – 1999. – № 5. – С. 8–10.

20. Голованова, Е. В. Урсодехооксихолевая кислота в лечении больных первичным билиарным циррозом / Е. В. Голованова, Л. Ю. Ильченко // Гепатология. – 2004. – № 4. – С. 20–24.

21. Голубев, А. Г. Миниинвазивные лечебно-диагностические вмешательства в хирургическом лечении механической желтухи / А. Г. Голубев [и др.] // 3 Конгресс Ассоциации хирургов имени Н. И. Пирогова, Москва, 2001. Выставка «Новое в хирургии», Москва, 15-17 окт., 2001 г. / Материалы конгресса. Каталог участников выстав-

ки. – М., 2001. – С. 75–76.

22. Гордеев, В. Ф. Радионуклидный метод исследования при декомпрессии желчных путей / В. Ф. Гордеев [и др.] // Советская медицина. – 1986. – № 7. – С. 99–101.

23. Гулидова, Т. П. Действие дезоксихолата натрия и трипсина на митохондрии серого и белого вещества некоторых образований мозга кролика / Т. П. Гулидова // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1965. – Т. 59, № 4. – С. 42–45.

24. Дегтярева, А. В. Урсодезоксихолевая кислота в комплексной терапии неонатального холестаза / А. В. Дегтярева [и др.] // Вестн. педиатр. фармакол. и нутрициол. – 2006. – Т. 3, № 1. – С. 27–31.

25. Дедерер, Ю. М., Патогенез, диагностика и лечение механической желтухи / Ю. М. Дедерер, Н. П. Крылова, Я. Н. Шойтех. – Изд-во Краснояр. ун-та, 1990. – 112 с.

26. Дряженков, И. Г. Восстановительные и реконструктивные операции на желчных путях / И. Г. Дряженков // Неотлож. хирургия (Ярославль). – 1999. – № 2. – С. 95–98.

27. Дубровщик, О. И. Показатели гомеостаза у больных хроническим калькулезным холециститом после лапароскопической холецистэктомии / О. И. Дубровщик, И. С. Довнар, Н. Н. Колага // IV Междунар. Симпозиум гепатолог. Беларуси: мат. Симпозиума: Гродно, 27-28 сентяб. 2000 г. / Гродненский гос. мед. ун-т, под ред. член.-корр. Бел. АМН, проф. В. М. Цыркунова. – Гродно, 2000. – С. 21.

28. Емельянчик, С. В. Мозг при холестазе: монография / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин. – Гродно: ГрГУ им. Я. Купалы, 2011. – 265 с.

29. Емельянчик, С. В. Мозг при отведении желчи: монография / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин. – Гродно: ГрГУ им. Я. Купалы, 2012. – 303 с.

30. Жидовинов, Г. И. Желчесорбция при печеночной недостаточности у больных с механической желтухой / Г. И. Жидовинов // Хирургия. – 1989. – № 7. – С. 88–92.

31. Жидовинов, Г. И. Хирургическая декомпрессия при желчной гипертензии и особенности ведения постдекомпрессионного периода: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.00.27 / Г. И. Жидовинов, Московский гос. мед. ин-т. – Москва, 1987. – 43 с.

32. Жмуровская, Л. С. Использование урсосана при высоком цитолизе гепатоцитов у больных острой формой вирусного гепатита / Л. С. Жмуровская, Т. А. Рогачёва, Н. Н. Юровский // Мед. новости. – 2004. – № 2. – С. 62–65.

33. Зайчик, А. Ш. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения) / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – ЭЛБИ-СПб, 2007. – 768 с.

34. Зиматкин, С. М. Гистаминергическая система мозга

/ С. М. Зиматкин. – Гродно, ГрГМУ, 2007. – 264 с.

35. Золотухин, С. Е. Активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на этапах формирования полиорганной недостаточности при травматическом токсикозе / С. Е. Золотухин // Ортопедия, травматол., и протезир. (Москва). – 2000. – № 1. – С. 41–44.

36. Золотухин, С. Е. Биохимические показатели крови у пострадавших с травмой на фоне алкогольной интоксикации и пути ее коррекции / С. Е. Золотухин [и др.] // Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза: мат. Межд. научн. конф., Гродно, 28-29 сентября 2000 г. / Институт биохимии НАН.: ред. кол.: А. Г. Мойсеенок [и др.]. – Гродно, 2000. – Часть 1. – С. 183–187.

37. Ильченко, А. А. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты при полипозной форме холестероза желчного пузыря / А. А. Ильченко, Ю. Н. Орлова // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. – 2004. – № 3. – С. 22–27.

38. Ильченко, А. А. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при холестерозе желчного пузыря, сочетающемся с холецистолитиазом / А. А. Ильченко, Ю. Н. Орлова // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 46–50.

39. Калинин, А. В. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение // под ред. Калинина А. В., Хазанова А. И. – М.: Миклош, 2007. – 602 с.

40. Кизюкевич, Л. С. Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазе: монография / Л. С. Кизюкевич. – Гродно: ГрГМУ, 2005. – 239 с.

41. Кизюкевич, Л. С. Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазе: монография / Л. С. Кизюкевич. – Гродно: ГрГМУ, 2005. – 239 с.

42. Кизюкевич, Л. С. Способ комбинированного нарушения внешнесекреторной функции печени / Л. С. Кизюкевич, А. А. Туревский // Пат. 5402 С2 ВУ; МПК G 09В 23/28; - № а 19990400; Заявл. 27.04.1999; Оpubл. 30.09.2003 // Афіцыйны бюлетэнь / Дзярж. пат. ведамства Рэсп. Беларусь. – 2003. – № 3, Ч. 1. – С. 227.

43. Козырев, М. А. Заболевания печени и желчных путей / Козырев М. А. – Минск: Беларуская навука, 2002. – 249 с.

44. Корик, Е. О. Влияние гидрофобных лигандов на активность глутатион-S-трансфераз печени крыс / Е. О. Корик, И. В. Семак // Ксенобиотики и живые системы: материалы III Междунар. науч. конф., Минск, 22-24 окт. 2008 г. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: В. М. Юрин (отв. ред.) [и др.]. – Минск, 2008. – С. 76–78.

45. Королева, Л. Р. Современные гепатопротекторы / Л. Р. Коро-

лева // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 35–37.

46. Кравцов, Л. В. Выделение и сравнительное изучение Mg^{2+} -зависимой Na^{+} , K^{+} активируемой АТФазы из различных мембранных структур мозга: автореф. ... дисс. канд. биол. наук: 03.00.02 / Л. В. Кравцов; Киевский гос. мед. ин-т. – Киев, 1974. – 25 с.

47. Кравцова, В. В. Характеристика влияния поверхностно-активных веществ на K^{+} -зависимую фосфатазную активность ткани мозга / В. В. Кравцова, О. В. Кирсенко // Укр. биохим. ж. – 1978. – Т. 50, № 5. – С. 649–654.

48. Крыжановский, Г. Н. Дизрегуляторная патология / Г. Н. Крыжановский. – М.: 2002 – 96 с.

49. Кудинов, А. Р. Холестерин – важнейшая молекула в процессах синаптической пластичности и дегенерации нейронов / А. Р. Кудинов, Н. В. Кудинова, Т. Т. Березов // Вестник Российской Академии мед. наук. – 2006. – № 9-10. – С. 61–66.

50. Кудинов, С. А. Некоторые свойства Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФаз фракций микросом мозга и плазматических мембран синапсом в солюбилизованном состоянии / С. А. Кудинов, Е. М. Макогоненко, И. Р. Алексеенко // Укр. биохим. ж. – 1978. – Т. 50, № 1. – С. 53–56.

51. Кудинова, Е. В. Техногенное и биокоррегирующее влияние электромагнитного излучения на лимбические структуры животных: автореф. ... дис. д-ра биол. наук: 03.00.16 / Е. В. Кудинова; Уральская гос. сельхоз. академия. – Екатеринбург, 2007. – 48 с.

52. Купарадзе, М. Р. Цитохимические реакции пирамидных нейронов коры головного мозга собак при изученных действиях / М. Р. Купарадзе, Н. А. Костенко // В кн.: Реактивные и регенеративные процессы в нервной системе. – Тбилиси, 1971. – С. 83–91.

53. Лапкин, К. В. Механическая желтуха: учебное пособие / К. В. Лапкин, Ю. Ф. Пауткин. – М.: Изд-во УДН, 1990. – 108 с.

54. Липовский, С. М. Питание и пищеварение при беременности / С. М. Липовский. – М.: Медицина, 1978. – 198 с.

55. Лузина, Е. В. Патогенетическая роль нарушений обмена липидов и их пероксидация при заболеваниях желчевыводящих путей у жителей Забайкалья: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.03 / Е. В. Лузина, Иркутск: Вост.-Сиб. Науч. центр СО РАМН, 2000. – 25 с.

56. Макогоненко, Е. М. Солубілізація Mg^{2+} залежної Ca^{2+} активованої АТФазы фракції плазматичних мембран синапсом / Е. М. Макогоненко, С. О. Кудінов, І. Р. Алексеенко // Укр. біохімі. ж. – 1975. – Т. 47, № 1. – С. 55–60.

57. Мандрик, К. А. Биохимическая характеристика некоторых внутренних органов при экспериментальном супрадуоденальном

холестаза / К. А. Мандрик [и др.] // Вестник ГрГУ. – 2001, Серия 2. – № 2. – С. 155–119.

58. Мармыш, Г. Г. Дифференцированный подход к срокам наружного отведения желчи при механической желтухе // Актуальные вопросы гепатологии / Г. Г. Мармыш, М. И. Милешко // V Междунар. Симпозиум гепатолог. Беларуси: мат. конф., Гродно, 25-26 сентяб. 2002 г. / Гродненский. гос. мед. ун-т, под ред. член.-корр. Бел. АМН, проф. В. М. Цыркунова. – Гродно, 2002. – С. 61–62.

59. Мацюк, Я. Р. Морфафункцыянальныя зменення фалікулаў шчытападобнай залозы ў раннія тэрміны холестаза / Я. Р. Мацюк [и др.] // Весці Ак. навук Беларусі. Серыя біял. навук. – Мінск, 1995. – № 2. – С. 96–100.

60. Мацюк, Я. Р. Морфофункциональные аспекты адаптационных реакций щитовидной железы в ранние сроки холестаза / Я. Р. Мацюк // Материалы международной научной конференции / ред. кол. М. В. Борисюк (отв. ред.) и др. – Гродно, 1993. – Ч. 2. – С. 436–437.

61. Машковский, Н. Д. Лекарственные средства / Н. Д. Машковский. – Москва: Новая волна, 2005. – 1200 с.

62. Меньшиков, И. Л. Хирургическая тактика у больных портальной гипертензией, осложненной механической желтухой / И. Л. Меньшиков [и др.] // 3 Конгресс Ассоциации хирургов имени Н. И. Пирогова, Москва, 2001 г. Выставка «Новое в хирургии», Москва, 15-17 окт., 2001 г. / Материалы конгресса. Каталог участников выставки. – М., 2001. – С. 114–115.

63. Мишалов, В. Г. Применение КЛЕКСАНА для профилактики тромбоэмболических осложнений при оперативных вмешательствах по поводу острого холецистита / В. Г. Мишалов [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 3. – С. 78–83.

64. Нагорный, В. А. Роль морфологического исследования печени в хирургическом лечении больных с механической желтухой: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.15 / В. А. Нагорный, Воронеж. гос. мед. акад. – Воронеж, 2000. – 24 с.

65. Овчинников, В. И. Коррекция клеточных и гуморальных защитных реакций при хирургическом лечении острого холецистита / В. И. Овчинников, Л. В. Шустер, Е. Ю. Слухай // Сосудистая и общая хирургия: материалы Всероссийской конф. хир., посвящ. 70-летию Ростовского науч. об-ва хирургов / Ростов-на-Дону, 1991. – С. 293–295.

66. Павелкин, Г. А. Декомпрессивные методы лечения острого обтурационного холецистита / Г. А. Павелкин [и др.] // 3 Конгресс Ассоциации хирургов им. Н. И. Пирогова, Москва, 2001 г. Выставка «Новое в хирургии», Москва, 15-17 окт., 2001 г. / Материалы

конгресса. Каталог участников выставки. – М., 2001. – С. 88.

67. Пипия, В. И. Чрескожная чреспеченочная холангиография, холангиостомия и эндопротезирование желчных путей при механической желтухе / В. И. Пипия [и др.] // Хирургия. – 1990. – № 10.

–
С. 54–57.

68. Пирс, Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М.: Ин. лит., 1962. – 962 с.

69. Подымова, С. Д. Болезни печени (руководство для врачей) / С. Д. Подымова. – Москва: Медицина, 1998. – 704 с.

70. Попов, А. Н. Эндотоксемия при экспериментальной ахолии / А. Н. Попов, М. М. Миннебаев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 1. – С. 101-102.

71. Рыжанкова, И. Н. Опыт использования урсосана у больных хроническим вирусным гепатитом / И. Н. Рыжанкова // Рецепт. – 2004. – № 1 (33). – С. 31–32.

72. Рябцев, В. Г. Комплексное лечение механической желтухи / В. Г. Рябцев, Я.А Соломка // Хирургия. – 1994. – № 5. – С. 38–42.

73. Сазонов, А. М. Гемосорбция в комплексе лечения обтурационных поражений желчевыводящих путей / А. М. Сазонов [и др.] // Хирургия. – 1983. – № 8. – С. 22–27.

74. Стародуб, Е. М. Особенности медикаментозной терапии хронических диффузных болезней печени, сопровождающихся синдромом холестаза и изменениями минеральной плотности костной ткани / Е. М. Стародуб [и др.] // Сучас. гастроентерол. – 2005. – № 3. – С. 19–22.

75. Суджян, А.В. Оценка метаболических нарушений у хирургических больных / Ф.В. Суджян, Н.Б. Розанова // Вестник АМН СССР. – 1991. – № 7. – С. 27–29.

76. Суздальцев, И. В. Сочетание хромодуоденоскопии и ультразвукографии в выборе хирургической тактики при остром холецистите / И. В. Суздальцев, Т.Ф Золотухин, Ю. И. Серов // Вестник хирургии. – 1993. – Т. 151, № 7-12. – С 114–116.

77. Третьяков А. А. Химико-экспериментальное обоснование комплексного лечения холангита при механической желтухе: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.00.15 / А. А. Третьяков; Оренбург. гос. мед. акад. – Оренбург, 1998. – 44 с.

78. Третьяков, А. А. Химико-экспериментальное обоснование комплексного лечения холангита при механической желтухе: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.00.15 / А. А. Третьяков, Оренбург.

гос. мед. акад. – Оренбург, 1998. – 44 с.

79. Туревский, А. А. Ранние морфофункциональные сдвиги в органах при экспериментальном холестазе / А. А. Туревский [и др.] // Межд. науч. конф. посв. 35-летию ГГМИ: Материалы, Гродно / Гродно. – 1993. – Ч. 2. – С. 480–481.

80. Туревский, А. А. Ранние морфофункциональные сдвиги в организме при экспериментальном холестазе / А. А. Туревский [и др.] // Материалы Международной научной конференции / ред. кол.: проф. М. В. Борисюк (отв. ред.). – Гродно, 1993. – Ч. 2. – С. 480–481.

81. Узденский, А. Б. Гибель нейронов и глиоцитов, вызванная фотодинамическим воздействием: сигнальные процессы и нейроно-глиальные взаимодействия / А. Б. Узденский, М. С. Колосков, А. В. Лобанов // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 4. – С. 7–15.

82. Финагин, Л. К. Холестерин мембран и поверхностная активность желчных кислот / Л. К. Финагин, А. Ф. Косенко // Физиологическая роль поверхностно-активных веществ: тез. докл. Всесоюзн. симпоз., Черновцы, 10-12 июня 1975 г. / Черновцы, 1975. – С. 104–106.

83. Фишер, А. Физиология и экспериментальная патология печени / А. Фишер. – Будапешт: изд. акад. наук Венгрии, 1961. – 219 с.

84. Хачатрян, С. А. Динамика структурных изменений желчного протока в условиях обтурации и дренирования / С. А. Хачатрян // Вопр. прикл. анатомии и хирургии: матер. 7-й Межвуз. конф. СНО и мол. учёных, Санкт-Петербург, 1999 г. / СПб, 1999. – С. 56–57.

85. Цыбырнэ, К. А. Желчные свищи (диагностика и лечение) / К. А. Цыбырнэ, С. Д. Попов, А. И. Чалганов. – Кишинев: Штиинца, 1983. – 168 с.

86. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1999. – 858 с.

87. Aghaei, I. Erythropoietin ameliorates the motor and cognitive function impairments in a rat model of hepatic cirrhosis / I. Aghaei, M. Nazeri, M. Shabani, M. Mossavinasab, F. K. Mirhosseini, M. Nayeypour, A. Dalili // Metab. Brain Dis. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 197–204.

88. Ahboucha, S. Neuroactive steroids and fatigue severity in patients with primary biliary cirrhosis and hepatitis C / S. Ahboucha [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2008. – Vol. 20. – P. 671–679.

89. Ahlfors, C.E. Unbound (free) bilirubin: improving the paradigm for evaluating neonatal jaundice / C. E. Ahlfors [et al.] // Clin. Chem. – 2009. – Vol. 55, № 7. – P. 1288–1299.

90. Ahmadi, S. Cholestasis induced antinociception and decreased gene expression of MOR1 in rat brain / S. Ahmadi, Z. Karami, A. Mohammadian, F. Khosrobakhsh, J. Rostamzadeh // Neuroscience. – 2015. –

Vol. 284. – P. 78–86.

91. Ahmadi, S. Hepatic encephalopathy induces site-specific changes in gene expression of GluN1 subunit of NMDA receptor in rat brain / S. Ahmadi, M. Poureidi, J. Rostamzadeh // *Metab. Brain Dis.* – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 1035–1041.

92. Alagiozian-Angelova, V. Endogenous serum interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B virus infection / V. Alagiozian-Angelova, D. Alagiozian, E. Lyutakova, L. Grigorov // *Folia Med. (Plovdiv.)*. – 1998. – Vol. 40, № 3. – P. 71–75.

93. Aldemir, M. Effects of ursodeoxycholic acid, glutamine and polyclonal immunoglobulins on bacterial translocation in common bile duct ligated rats / M. Aldemir [et al.] // *ANZ. J. Surg.* – 2003. – Vol. 73, № 9. – P. 722–726.

94. Aldini, R. Bile acid active and passive ileal transport in the rabbit: effect of luminal stirring / R. Aldini [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 22, № 11. – P. 744–750.

95. Aldini, R. Intestinal absorption of bile acids in the rabbit: different transport rates in jejunum and ileum / R. Aldini [et al.] // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110, № 2. – P. 459–468.

96. Aldini, R. Relationship between structure and intestinal absorption of bile acids with a steroid or side-chain modification / R. Aldini [et al.] // *Steroids*. – 1996. – Vol. 61, № 10. – P. 590–597.

97. Aleksandrowicz, M. Disturbed regulation of the isolated middle cerebral artery in acute hyponatremia / M. Aleksandrowicz, E. Koźniewska // *Folia Neuropathol.* – 2013. – Vol. 51, № 3. – P. 227–234.

98. Alenezi, B. Effect of ursodeoxycholic acid on granulomatous liver disease due to sarcoidosis / B. Alenezi, E. Lamoureux, L. Alpert, A. Szilagyi // *Dig. Dis. Sci.* – 2005. – Vol. 50, № 1. – P. 196–200.

99. Alpini, G. Ursodeoxycholate and tauroursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of PKC alpha / G. Alpini [et al.] // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35, № 5. – P. 1041–1052.

100. Alvaro, D. Effect of ursodeoxycholic acid on intracellular pH regulation in isolated rat bile duct epithelial cells / D. Alvaro, A. Mennone, J. L. Boyer // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 265, № 4, Pt. 1. – P. G.783–G.791.

101. Alvaro, D. Ultrastructural features of danazol-induced cholestasis: a case study / D. Alvaro [et al.] // *Ultrastruct. Pathol.* – 1996. – Vol. 20, № 5. – P. 491–495.

102. Amaral, J. D. p53 is a key molecular target of ursodeoxycholic acid in regulating apoptosis / J. D. Amaral [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. – 282, № 47. – P. 34250–34259.

103. Amaral, J. D. Role of nuclear steroid receptors in apoptosis / J. D. Amaral [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16, № 29. – P. 3886–3902.

104. Ambros-Rudolph, C. M. Dermatoses of pregnancy – clues to diagnosis, fetal risk and therapy / C. M. Ambros-Rudolph [et al.] // *Ann. Dermatol.* – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 265–275.

105. Analay, H. Effects of vitamin E on neutrophil phagocytosis during experimental obstructive jaundice / H. Analay [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2000. – Vol. 47, № 32. – P. 355–358.

106. Anderson, C. D. Endoplasmic reticulum stress is a mediator of post-transplant injury in severely steatotic liver allografts / C. D. Anderson [et al.] // *Liver Transpl.* – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 189–200.

107. Aspinall, A. I. Sickness behaviors in chronic cholestasis: an immune-mediated process? / A. I. Aspinall & D. H. Adams // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, № 1. – P. 20–23.

108. Assimakopoulos, S. F. Bile duct ligation in rats: A reliable model of hepatorenal syndrome? / S. F. Assimakopoulos, C. E. Vagianos // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 121–123.

109. Assimakopoulos, S. F. 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.

110. Aydin, S. Antioxidant and antigenotoxic effects of lycopene in obstructive jaundice / S. Aydin [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2013. – Vol. 182, № 2. – P. 285–295.

111. Azzaroli, F. Ursodeoxycholic acid diminishes Fas-ligand-induced apoptosis in mouse hepatocytes / F. Azzaroli [et al.] // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, № 1. – P. 49–54.

112. Baisini, O. A. Ursodeoxycholic acid does not affect ethinylestradiol bioavailability in women taking oral contraceptives / O. Baisini [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 60, № 7. – P. 481–487.

113. Bak, L.K. Metabolic fate of isoleucine in a rat model of hepatic encephalopathy and in cultured neural cells exposed to ammonia / L. K. Bak [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 135–145.

114. Baker, J. A. Bile constituents in hibernating golden-mantled ground squirrels (*Spermophilus lateralis*) / J. A. Baker, F. van Breukelen // *Comp. Hepatol.* – 2009. – Vol. 8. – P. 2.

115. Barateiro, A. ER stress, mitochondrial dysfunction and calpain/JNK activation are involved in oligodendrocyte precursor cell death by unconjugated bilirubin / A. Barateiro, A. R. Vaz, S. L. Silva,

116. A. Fernandes, D. Brites // *Neuromolecular. Med.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 285–302.

117. Barateiro, A. Unconjugated bilirubin restricts oligodendrocyte

differentiation and axonal myelination / A. Barateiro, V. E. Miron, S. D. Santos, J. B. Relvas, A. Fernandes, C. Ffrench-Constant, D. Brites // *Mol. Neurobiol.* – 2013. – Vol. 47, № 2. – P. 632–644.

118. Barone, M. Ursodeoxycholate further increases bile-duct cell proliferative response induced by partial bile-duct ligation in rats / M. Barone [et al.] // *Virchows Arch.* – 2004. – Vol. 444, № 6. – P. 554–560.

119. Bellentani, S. Chronic administration of ursodeoxycholic and tauroursodeoxycholic acid changes microsomal membrane lipid content and fatty acid compositions in rats / S. Bellentani [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 220, № 3. – P. 479–483.

120. Bellentani, S. Immunomodulating and anti-apoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? / S. Bellentani // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 17, № 2. – P. 137–140.

121. Benedetti, A. Cytotoxicity of bile salts against biliary epithelium: a study in isolated bile ductule fragments and isolated perfused rat liver / A. Benedetti [et al.] // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 26, № 1. – P. 9–21.

122. Bergamini, A. Bile acids with differing hydrophilic-hydrophobic properties do not influence cytokine production by human monocytes and murine Kupffer cells / A. Bergamini [et al.] // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 25, № 4. – P. 927–933.

123. Bergasa, N. V. The pruritus of cholestasis potential pathogenic and therapeutic implications of opioids / N. V. Bergasa, E. A. Jones // *Gastroenterology.* – 1995. – № 108. – P. 1582–1590.

124. Bergasa, N. V. Cholestasis in the male rat is associated with naloxone-reversible antinociception / N. V. Bergasa [et al.] // *J. Hepatol.* – 1994. – Vol. 20, № 1. – P. 85–90.

125. Bergeron, M. Hypoxia-ischemia, but not hypoxia alone, induced the expression of heme oxygenase-1 (HSP32) in newborn rat brain / M. Bergeron [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1997. – Vol. 17, № 6. – P. 647–658.

126. Bernardes-Silva, C. F. Ursodeoxycholic acid ameliorates experimental ileitis counteracting intestinal barrier dysfunction and oxidative stress / C. F. Bernardes-Silva [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 49, № 10. – P. 1569–1574.

127. Beuers, U. Tauroursodeoxycholic acid activates protein kinase C in isolated rat hepatocytes / U. Beuers [et al.] // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110, № 5. – P. 1553–1563.

128. Binek, J. Significance of ursodeoxycholic acid in the eradication of *Helicobacter pylori* / J. Binek, P. Hildebrand, C. Beglinger // *Schweiz. Med. Wochenschr. Suppl.* – 1996. – Vol. 79. – P. 44S–46S.

129. Bjórbeth, B. A. Effect of intravenous bilirubin infusion on bi-

liary phospholipid secretion, hepatic P-glycoprotein expression, and biliary cytotoxicity in pigs / B. A. Bjórbeth [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 34, № 10. – P. 1042–1049.

130. Björkhem, I. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier / I. Björkhem, S. Meaney, A.M. Fogelman // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 806–815.

131. Bochkis, I. M. Hepatocyte-specific ablation of Foxa2 alters bile acid homeostasis and results in endoplasmic reticulum stress / I.M. Bochkis [et al.] // *Nat. Med.* – 2008. – Vol. 14, № 8. – P. 828–836.

132. Bomzon, A. Ursodeoxycholic acid and in vitro vasoactivity of hydrophobic bile acids / A. Bomzon, P. Ljubuncic // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – Vol. 46, № 9. – P. 2017–2024.

133. Bosoi, C. R. Systemic oxidative stress is implicated in the pathogenesis of brain edema in rats with chronic liver failure / C. R. Bosoi [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 52, № 7. – P. 1228–1235.

134. Bottger, A. A genetic and correlation analysis of liver cholesterol concentration in rat recombinant inbred strains fed a high cholesterol diet / A. Bottger [et al.] // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 246, № 1. – P. 272–275.

135. Bouscarel, B. Changes in G protein expression account for impaired modulation of hepatic cAMP formation after BDL / B. Bouscarel [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274, № 6, Pt. 1. – P. G1151–G1159.

136. Bouscarel, B. Comparative effect of ursodeoxycholic acid and calcium antagonists on the binding, uptake and degradation of LDL in isolated hamster hepatocytes / B. Bouscarel, S. Ceryak, H. Fromm // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1996. – Vol. 1301, № 3. – P. 230–236.

137. Bouscarel, B. Ursodeoxycholate mobilizes intracellular Ca²⁺ and activates phosphorylase a in isolated hepatocytes / B. Bouscarel, H. Fromm, R. Nussbaum // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 264, № 2, Pt. 1. – P. G243–G251.

138. Bouscarel, B. Ursodeoxycholic acid inhibits glucagon-induced cAMP formation in hamster hepatocytes: a role for PKC / B. Bouscarel, T. W. Gettys, H. Fromm, H. Dubner // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 268, № 2, Pt. 1. – P. G300–G310.

139. Brites, D. Bilirubin injury to neurons and glial cells: new players, novel targets, and newer insights / D. Brites // *Semin. Perinatol.* – 2011. – Vol. 35, № 3. – P. 114–120.

140. Brito, M. A. Bilirubin injury to neurons: contribution of oxidative stress and rescue by glycoconjugated ursodeoxycholic acid / M. A. Brito [et al.] // *Neurotoxicology.* – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 259–269.

141. Brito, M. A. Blood-brain barrier and bilirubin: clinical aspects

and experimental data / M. A. Brito, I. Palmela, F. L. Cardoso, I. Sá-Pereira, D. Brites // *Arch. Med. Res.* – 2014. – Vol. 45, № 8. – P. 660–676.

142. Bryleva, E. Y. ACAT1 gene ablation increases 24(S)-hydroxycholesterol content in the brain and ameliorates amyloid pathology in mice with AD / E. Y. Bryleva [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 107. – P. 3081–3086.

143. Buko, V. U. Antioxidative effect of ursodeoxycholic acid in the liver of rats with oxidative stress caused by gamma-irradiation / V. U. Buko [et al.] // *Ukr. Biokhim. Zh.* – 2002. – Vol. 74, № 1. – P. 88–92.

144. Burak, K. W. Increased midbrain 5-HT_{1A} receptor number and responsiveness in cholestatic rats / K. W. Burak, T. Le, M.G. Swain // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 892, № 2. – P. 376–379.

145. Burak, K. W. Increased sensitivity to the locomotor-activating effects of corticotropin-releasing hormone in cholestatic rats / K. W. Burak, T. Le, M. G. Swain // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122, № 3. – P. 681–688.

146. Butterworth, R. F. 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.

147. Butterworth, R. F. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines / R. F. Butterworth [et al.] // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 783–788.

148. Calabrese, V. 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.

149. Capuano, F. Ursodeoxycholate promotes protein phosphorylation in the cytosol of rat hepatocytes / F. Capuano [et al.] // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1997. – Vol. 41, № 2. – P. 329–337.

150. 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.

151. Castiella A., Iribarren J. A., Lopez P., Arrizabalaga J., Rodriguez F., von Wichmann M. A., Arenas J. I. Ursodeoxycholic acid in the treatment of AIDS-associated cholangiopathy / [et al.] // *Am. J. Med.* – 1997. – V. 103, № 2. – P. 170–171.

152. Castro, R. E. Identification of microRNAs during rat liver regeneration after partial hepatectomy and modulation by ursodeoxycholic acid / R. E. Castro [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2010. – Vol. 299, № 4. – G887–G897.

153. Castro, R. E. The bile acid tauroursodeoxycholic acid modulates phosphorylation and translocation of bad via phosphatidylinositol 3-kinase in glutamate-induced apoptosis of rat cortical neurons / R. E. Castro [et al.]

// J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2004. – Vol. 311, № 2. – P. 845–852.

154. Chamulitrat, W. Hepatoprotectant ursodeoxycholy l lysophosphatidylethanolamide increasing phosphatidylcholine levels as a potential therapy of acute liver injury / W. Chamulitrat // Front. Physiol. – 2012. – Vol. 3. – P. 24.

155. Chan, C. W. Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years / C. W. Chan [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21, № 3. – P. 217–226.

156. Chang, J. Y. Cholesterol oxides induce programmed cell death in microglial cell / J. Y. Chang [et al.] // Biochem. and Biophys. Res. Commun. – 1998. – Vol. 249, № 3. – P. 817–821.

157. Chang, K. A. Sex differences of oxidative stress to cholestatic liver and kidney injury in young rats / K. A. Chang [et al.] // Pediatr. Neonatol. – 2013. – Vol. 54, № 2. – P. 95–101.

158. Chavarria, L. Brain magnetic resonance in experimental acute-on-chronic liver failure / L. Chavarria [et al.] // Liver Int. – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 294–300.

159. Chen, C. Y. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis / C. Y. Chen [et al.] // J. Pediatr. – 2004. – Vol. 145, № 3. – P. 317–321.

160. Chen, J. Assessment of cholesterol homeostasis in astrocytes and neurons / J. Chen, L. G. Costa, M. Guizzetti // Methods Mol. Biol. – 2011. – Vol. 758. – P. 403–414.

161. Chhabria, M. T. Update on patented cholesterol absorption inhibitors / M. T. Chhabria, B.M. Mahajan // Expert. Opin. Ther. Pat. 2009. – Vol. 19, № 8. – P. 1083–1107.

162. Choi, Y. H. Apoptosis and modulation of cell cycle control by synthetic derivatives of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid in human prostate cancer cells / Y. H. Choi [et al.] // Cancer Lett. – 2003. – Vol. 199, № 2. – P. 157–167.

163. Cibičková, L. Statins and their influence on brain cholesterol / L. Cibičková // J. Clin. Lipidol. – 2011. – Vol. 5, № 5. – P. 373–379.

164. Combes B., Carithers R. L., Jr., Maddrey W. C., Munoz S., Garcia-Tsao G., Bonner G. F., Boyer J. L., Luketic V. A., Shiffman M. L., Peters M. G., White H., Zetterman R. K., Risser R., Rossi S. S., Hofmann A. F. Biliary bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid // Hepatology. – 1999. – V. 29, № 6. – P. 1649–1654.

165. Corpechot, C. Apolipoprotein E polymorphism, a marker of disease severity in primary biliary cirrhosis? / C. Corpechot [et al.] // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 35, № 3. – P. 324–328.

166. Correia, L. Effects of bile acids on the humoral immune response: a mechanistic approach / L. Correia [et al.] // Life Sci. – 2001. –

Vol. 69, № 20. – P. 2337–2348.

167. Cortez, L. M. Bile acids reduce prion conversion, reduce neuronal loss, and prolong male survival in models of prion disease / L. M. Cortez [et al.] // *J. Virol.* – 2015. – Vol. 89, № 15. – P. 7660–7672.

168. Cruz, A. Melatonin prevents brain oxidative stress induced by obstructive jaundice in rats / A. Cruz [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 2007. – Vol. 85, № 16. – P. 3652–3656.

169. Cunard, R. The endoplasmic reticulum stress response and diabetic kidney disease / R. Cunard, K. Sharma // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2011. – Vol. 300, № 5. – F1054–F1061.

170. Cunningham, J. T. Δ FosB in the supraoptic nucleus contributes to hyponatremia in rats with cirrhosis / J. T. Cunningham [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2012. – Vol. 303, № 2. – R. 177–185.

171. Danchenko, E. O. Effects of bile acid preparations on DNA biosynthesis, apoptosis, and necrosis in hepatocytes in vitro / E. O. Danchenko // *Vopr. Med. Khim.* – 2001. – Vol. 47, № 2. – P. 236–242.

172. Danik, M. Brain lipoprotein metabolism and its relation to neurodegenerative disease / M. Danik [et al.] // *Crit. Rev. Neurobiol.* – 1999. – Vol. 13, № 4. – P. 357–407.

173. 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.

174. De Nuccio, C. Peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists accelerate oligodendrocyte maturation and influence mitochondrial functions and oscillatory Ca^{2+} waves / C. De Nuccio [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2011. – Vol. 70, № 10. – P. 900–912.

175. Deitz, K. L. Effect of 6-8 weeks of oral ursodeoxycholic acid administration on serum concentrations of fasting and postprandial bile acids and biochemical analytes in healthy dogs / K. L. Deitz, K. M. Makielski, J. M. Williams, H. Lin, J. A. Morrison // *Vet. Clin. Pathol.* – 2015. – Vol. 44, № 3. – P. 431–436.

176. 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.

177. Dietschy, J. M. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal / J. M. Dietschy, S. D. Turley // *J. Lipid Res.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1375–1397.

178. Dilektasli, E. The effects of obstructive jaundice on the brain: an experimental study / E. Dilektasli, O. M. Mahir, E. Gundogdu, H. Dizen,

- H. Tanju Besler, C. Ozogul // Asian J. Surg. 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 3–33.
179. Dohmen, K. Fenofibrate for patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis / K. Dohmen [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10, № 6. – P. 894–898.
180. Doignon, I. Immediate neuroendocrine signaling after partial hepatectomy through acute portal hyperpressure and cholestasis / I. Doignon [et al.] // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 54, № 3. – P. 481–488.
181. Dong, J.H. Clinical application of precise liver resection techniques in patients with complicated liver space-occupying lesions / J.H. Dong [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2009. – Vol. 47. – № 21. – P. 1610–1625.
182. 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.
183. Duane, W. C. Bile acids: developments new and very old / W. C. Duane // J. Lipid Res. – 2009. – Vol. 50, № 8. – P. 1507–1508.
184. Duerksen, D. R. Intravenous ursodeoxycholic acid reduces cholestasis in parenterally fed newborn piglets / D. R. Duerksen [et al.] // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 111, № 4. – P. 1111–1117.
185. Dyakova, L. Metal Zn (II), Cu (II), Ni (II) complexes of ursodeoxycholic acid as putative anticancer agents / L. Dyakova [et al.] // Biotechnol. Biotechnol. Equip. – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 543–551.
186. Ebrahimi-ghiri, M. The effect of cholestasis on rewarding and exploratory behaviors induced by opioidergic and dopaminergic agents in mice / M. Ebrahimi-ghiri [et al.] // Arch. Iran Med. – 2012. – Vol. 15, № 10. – P. 617–624.
187. Eggert, T. Enzymatic routes for the synthesis of ursodeoxycholic acid / T. Eggert, D. Bakonyi, W. Hummel // J. Biotechnol. – 2014. – Vol. 191. – P. 11–21.
188. Eisenburg J. Cholestasis Guiding Symptom in Liver Disease. Pathogenesis and Clinical Pictures.– FALK FOUNDATION e.V. Munich, 2001– 84 p.
189. Eslimi, D. Effects of opioidergic systems upon anxiolytic-like behaviors induced in cholestatic rats / D. Eslimi [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 670, № 1. – P. 180–185.
190. Esteller, A. Physiology of bile secretion / A. Esteller, J. World // Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 37. – P. 5641–5649.
191. Esteves, M. Interaction of cytotoxic and cytoprotective bile acids with model membranes: influence of the membrane composition / M. Esteves et al. // Langmuir. – 2015. – Vol. 31, № 32. – P. 8901– 9810.
192. 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.

193. Fahey, D. A. Bile acid/phosphatidylcholine interactions in mixed monomolecular layers: differences in condensation effects but not interfacial orientation between hydrophobic and hydrophilic bile acid species / D. A. Fahey, M. C. Carey, J. M. Donovan // *Biochemistry.* – 1995. – Vol. 34, № 34. – P. 10886–10897.

194. Falcão, A. S. Cross-talk between neurons and astrocytes in response to bilirubin: adverse secondary impacts / A. S. Falcão, R. F. Silva, A. R. Vaz, C. Gomes, A. Fernandes, A. Barateiro, C. Tiribelli, D. Brites // *Neurotox. Res.* – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 1–15.

195. Fan, J. Influence of ursodeoxycholic acid on the therapeutic effects of low-calorie diet in obesity and hyperlipidemia rats with steatohepatitis / J. Fan [et al.] // *Zhonghua Gan Zang. Bing. Za Zhi.* – 2002. – Vol. 10, № 1. – P. 43–45.

196. Fang, P. Effects of motilin and ursodeoxycholic acid on gastrointestinal myoelectric activity of different origins in fasted rats / P. Fang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10, № 17. – P. 2509–2513.

197. Faropoulos, K. Altered occludin expression in brain capillaries induced by obstructive jaundice in rats / K. Faropoulos [et al.] // *Brain Res.* – 2010. – Vol. 1325. – P. 121–127.

198. Feldman, R. Growth suppression by ursodeoxycholic acid involves caveolin-1 enhanced degradation of EGFR / R. Feldman, J.D. Martinez // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1793, № 8. – P. 1387–1394.

199. Fernandes, A. Astrocyte reactivity to unconjugated bilirubin requires TNF- α and IL-1 β receptor signaling pathways / A. Fernandes [et al.] // *Glia.* – 2011. – Vol. 59, № 1. – P. 14–25.

200. Fernandes, A. Glycoursodeoxycholic acid and interleukin-10 modulate the reactivity of rat cortical astrocytes to unconjugated bilirubin / A. Fernandes [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2007. – Vol. 66, № 9. – P. 789–798.

201. Festi, D. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases / D. Festi [et al.] // *Curr. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 2, № 2. – P. 155–177.

202. Fischer, S. Biotransformation of orally administered ursodeoxycholic acid in man as observed in gallbladder bile, serum and urine / S. Fischer, M. Neubrand, G. Paumgartner // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 23, № 1. – P. 28–36.

203. Fischer, S. Ursodeoxycholic acid decreases viscosity and sedimentable fractions of gallbladder bile in patients with cholesterol gallstones / S. Fischer [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. –

Vol. 16, № 3. – P. 305–311.

204. Flörkemeier V. Cholestatic liver diseases / V. Flörkemeier. – DR. FALK PHARMA GmbH. – 2002. – 118 p.

205. Flörkemeier, V. Cholestatic liver diseases / V. Flörkemeier. – Freinburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2006. – 112 p.

206. Freysz, L. Effects of deoxycholate and phospholipase A2 on choline and ethanlamine phosphotransferases of chicken brain microsomes / L. Freysz, L.A. Horrocks, P. Mandel // *Biochim. et biophys. acta.* – 1977. – Vol. 489, № 3. – P. 431–439.

207. Frezza, E.E. Effect of ursodeoxycholic acid administration on bile duct proliferation and cholestasis in bile duct ligated rat / E.E. Frezza [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – Vol. 38, № 7. – P. 1291–1296.

208. Friman, S. Ursodeoxycholic acid reduces acute rejection in heart allografted rats / S. Friman [et al.] // *Transplant. Proc.* – 1992. – Vol. 24, № 1. – P. 344–345.

209. Frontczak-Baniewicz, M. 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

210. Funakoshi, A. Effect of ursodeoxycholate on gene expressions of cholecystokinin and secretin in rat intestine / A. Funakoshi, K. Miyasaka, K. Kitani // *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* – 1994. – Vol. 91, № 9. – P. 1469.

211. Gamba, P. G. Is there a place for medical treatment in children with gallstones? / P. G. Gamba [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 1997. – Vol. 32, № 3. – P. 476–478.

212. Gao, X. Neuroprotection of taurine against bilirubin-ind, X. Yang, B. Zhang // *Toxicol. Mech. Methods.* – 2011. – Vol. 21, № 5. – P. 383–387.

213. Garcia-Ruiz, C. Mitochondrial cholesterol in health and disease / C. Garcia-Ruiz [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 117–132.

214. Gazzin, S. Bilirubin accumulation and Cyp mRNA expression in selected brain regions of jaundiced Gunn rat pups / S. Gazzin [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2012. – Feb 15. doi: 10.1038/pr.2012.23. [Epub ahead of print].

215. Gazzin, S. Bilirubin-induced neurological damage / S. Gazzin, C. Tiribelli // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – Vol. 24, Suppl. 1. – P 154–155.

216. Gazzin, S. Modulation of Mrp1 (ABCC1) and Pgp (ABCB1) by bilirubin at the blood-CSF and blood-brain barriers in the Gunn rat

/ S. Gazzin [et al.] // PloS. One. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. e16165.

217. Geetha, A. Effect of ursodeoxycholic acid on hydrogen peroxide induced lipid peroxidation in sheep liver mitochondria / A. Geetha, S. Parameswari // Indian J. Physiol. Pharmacol. – 2002. – Vol. 46, № 3. – P. 343–348.

218. Gill, S. Colorectal cancer prevention: is an ounce of prevention worth a pound of cure? / S. Gill, F.A. Sinicrope // Semin. Oncol. – 2005. – Vol. 32, № 1. – P. 24–34.

219. Gimpl, G. Cholesterol reporter molecules / G. Gimpl, K. Gehrig-Burger // Biosci. Rep. – 2007. – Vol. 27, № 6. – P. 335–358.

220. Good, W.V. Visuocortical bilirubin-induced neurological dysfunction / W.V. Good, C. Hou // Semin. Fetal Neonatal. Med. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 37–41.

221. Gorelik, J. Dexamethasone and ursodeoxycholic acid protect against the arrhythmogenic effect of taurocholate in an in vitro study of rat cardiomyocytes / J. Gorelik [et al.] // BJOG. – 2003. – Vol. 110, № 5. – P. 467–474.

222. Granato, A. Bilirubin inhibits bile acid induced apoptosis in rat hepatocytes / A. Granato [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52, № 12. – P. 1774–1778.

223. Greenwood, J. The effect of bile salts on the permeability and ultrastructure of the perfused, energy-depleted, rat blood-brain barrier / J. Greenwood [et al.] // J. Cereb. Blood Flow. Metab. – 1991. – Vol. 11, № 4. – P. 644–654.

224. Guldutuna, S. Leuschner U. Molecular aspects of membrane stabilization by ursodeoxycholate [see comment] / S. Guldutuna [et al.] // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104, № 6. – P. 1736–1744.

225. Guldutuna, S. The effect of bile salts and calcium on isolated rat liver mitochondria / S. Guldutuna [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – Vol. 1453, № 3. – P. 396–406.

226. Guldutuna, S. Ursodeoxycholate stabilizes phospholipid-rich membranes and mimics the effect of cholesterol: investigations on large unilamellar vesicles / S. Guldutuna [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 1997. – Vol. 1326, № 2. – P. 265–274.

227. Gunsar, C. The biochemical and histopathological effects of ursodeoxycholic acid and metronidazole on total parenteral nutrition-associated hepatic dysfunction: an experimental study / C. Gunsar [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2002. – Vol. 49, № 44. – P. 497–500.

228. Hammerman, C. 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.

229. Hansen, T.W. Bilirubin oxidation in brain / T.W. Hansen // *Mol. Genet. Metab.* – 2000. – Vol. 71, № 1-2. P. 411–417.

230. Hattori, Y. Ursodeoxycholic acid inhibits the induction of nitric oxide synthase / Y. Hattori [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 300, № 1-2. – P. 147–150.

231. Haustein, M. D. Acute hyperbilirubinaemia induces presynaptic neurodegeneration at a central glutamatergic synapse / M. D. Haustein [et al.] // *J. Physiol.* – 2010. – Vol. 588, Pt. 23. – P. 4683–4693.

232. He, H. Combination of retinoic acid and ursodeoxycholic acid attenuates liver injury in bile duct-ligated rats and human hepatic cells / H. He [et al.] // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 548–557.

233. Hempfling, W. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis / W. Hempfling [et al.] // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 196–202.

234. Hempfling, W. Systematic review: ursodeoxycholic acid–adverse effects and drug interactions / W. Hempfling, K. Dilger, U. Beuers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18, № 10. – P. 963–972.

235. Hert, M. Effect of ursodeoxycholate in University of Wisconsin solution on long term preservation of rat livers / M. Hert, N. Lausnitzer, M.C. Hertl, C.E. Broelsch // *Eur. J. Surg.* – 2001. – Vol. 167, № 6. – P. 438–442.

236. Heuman, D.M. Bile salt-membrane interactions and the physico-chemical mechanisms of bile salt toxicity / D. M. Heuman // *Ital. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 27, № 7. – P. 372–375.

237. Heuman, D.M. Ursodeoxycholate conjugates protect against disruption of cholesterol-rich membranes by bile salts / D. M. Heuman, R. Bajaj // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 106, № 5. – P. 1333–1341.

238. Hillebrant, C.G. Effects of combined treatment with pravastatin and ursodeoxycholic acid on hepatic cholesterol metabolism / C.G. Hillebrant [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32, № 7. – P. 528–534.

239. Hirano, F. Effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on major histocompatibility complex class I gene expression / F. Hirano [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31, № 1. – P. 55–60.

240. Hirano, M. Clinical evaluation of liver injury in patients with acute ischemic brain stroke treated with edaravone / M. Hirano // *Hepatol. Res.* – 2011. – Vol. 41, № 2, P. 142–150.

241. Hoekstra, D. Lipid trafficking and sorting: How cholesterol is filling gaps / D. Hoekstra, S.C.D. van Ijzendoorn // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2000. – Vol. 12, № 4. – P. 496–502.

242. Holtmeier, J. Medical treatment of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis / J. Holtmeier, U. Leuschner // *Digestion.* – 2001. – Vol. 64. – № 3. – P. 137–150.

243. Hosonuma, K. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia / K. Hosonuma [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110, № 3. – P. 423–431.

244. Hosoya, K. Brain-to-blood efflux transport of estrone-3-sulfate at the blood-brain barrier in rats / K. Hosoya, H. Asaba, T. Terasaki // *Life Sci.* – 2000. – Vol. 67, № 22. – P. 2699–2711.

245. Hosseini, N. Cholestasis progression effects on long-term memory in bile duct ligation rats / N. Hosseini, H. Alaei, M.R. Zarrindast, M. Nasehi, M. Radahmadi // *Adv. Biomed. Res.* – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 215.

246. Howard, P. J. Bile acid stress in the mother and baby unit / P. J. Howard, G. M. Murphy // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 15, № 3. – P. 317–321.

247. Howard, W. R. Catabolites of cholesterol synthesis pathways and forskolin as activators of the farnesoid X-activated nuclear receptor / W. R. Howard, J. A. Pospisil, E. Njolito, D. J. Noonan // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 163, №2. – P. 195–202.

248. Hu, W. Ex vivo (1) H nuclear magnetic resonance spectroscopy reveals systematic alterations in cerebral metabolites as the key pathogenetic mechanism of bilirubin encephalopathy / W. Hu, X. Cheng, X. Ye, L. Zhao, Y. Huang, H. Zhu, Z. Yan, X. Wang, X. Wang, G. Bai, H. Gao // *Mol. Brain.* – 2014. – Vol. 7. – 87.

249. Huang, Y. H. Cholestasis downregulate hepcidin expression through inhibiting IL-6-induced phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 signaling / Y. H. Huang [et al.] // *Lab. Invest.* – 2009. – Vol. 89, № 10. – P. 1128–1139.

250. Hui-Ping, Qi. Ursodeoxycholic acid prevents selenite-induced oxidative stress and alleviates cataract formation: in vitro and in vivo studies / Qi Hui-Ping [et al.] // *Mol. Vis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 151–160.

251. Hussaini, S. H. Composition of gall bladder stones associated with octreotide: response to oral ursodeoxycholic acid / S.H. Hussaini [et al.] // *Gut.* – 1995. – Vol. 36, № 1. – P. 126–132.

252. Hyun, J. J. Efficacy of magnesium trihydrate of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid for gallstone dissolution: a prospective multicenter trial / J. J. Hyun [et al.] // *Gut Liver.* – 2015. – Vol. 9. – № 4. – P. 547–555.

253. Invernizzi, P. Blood fetal microchimerism in primary biliary cirrhosis / P. Invernizzi [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 122, № 3. – P. 418–422.

254. Invernizzi, P. Ursodeoxycholate inhibits induction of NOS in human intestinal epithelial cells and in vivo / P. Invernizzi [et al.] // *Am. J.*

Physiol. – 1997. – Vol. 273, № 1, Pt. 1. – P. G131–G138.

255. Ishii K., Wolkoff A.V. Inhibition of rat hepatocyte organic anion transport by bile acids // *Am. J. Physiol.* – 1994. – V. 267, № 3, Pt 1. – P. G458–G464.

256. Ishizaki, K. Ursodeoxycholic acid protects concanavalin A-induced mouse liver injury through inhibition of intrahepatic tumor necrosis factor- α and macrophage inflammatory protein-2 production / K. Ishizaki [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 578, № 1. – P. 57–64.

257. Iwaki, T. The choleretic effects of N-acetylglucosaminides, major urinary metabolites of ursodeoxycholic acid, in bile fistula rats / T. Iwaki [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 363, № 1. – P. 41–48.

258. Jacquemin, E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment / E. Jacquemin // *Clin. Liver Dis.* – 2000. – Vol. 4, № 4. – P. 753–763.

259. Janzen, N. Rapid quantification of conjugated and unconjugated bile acids and C27 precursors in dried blood spots and small volumes of serum / N. Janzen [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 1591–1598.

260. Jia-hong, Dong. Zhongguo puwai jichu yu linchuang zazhi / Dong Jia-hong, Huang Zhi-qiang, Wang Ao-chuan // *Clin. in Gen. Surg.* – 2000. – Vol. 7, № 2. – P. 66–68.

261. Jones, E. A. The pathogenesis and treatment of pruritus and fatigue in patients with PBC / E. A. Jones, N. V. Bergasa // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 11, № 6. – P. 623–631.

262. Jonker, J. W. Hepatobiliary ABC transporters: physiology, regulation and implications for disease / J. W. Jonker [et al.] // *Front Biosci.* – 2009. – Vol. 14. – P. 4904–4920.

263. Joo, S. S. Potential role of ursodeoxycholic acid in suppression of nuclear factor kappa B in microglial cell line (BV-2) / S. S. Joo, T. J. Won, I. Lee // *Arch. Pharm. Res.* – 2004. – Vol. 27, № 9. – P. 954–960.

264. Joo, S. S. Ursodeoxycholic acid inhibits pro-inflammatory mediators, IL-1 β and nitric oxide in rat microglia / S. S. Joo, H. C. Kang, T. J. Won, D.I. Lee // *Arch. Pharm. Res.* – 2003. – Vol. 26, № 12. – P. 1067–1073.

265. Juarez, O. H. Hepatic anatomopathologic injuries by extrahepatic biliar tract obstruction in mice / O. H. Juarez [et al.] // *Rev. Gastroenterol. Mex.* – 2008. – Vol. 73, № 1. – P. 17–20.

266. Ju-Hong, Min. Oral solubilized ursodeoxycholic acid therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized cross-over trial / Min Ju-Hong [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 200–206.

267. Jul 14. pii: S1015-9584(15)00052-4. doi: 10.1016/j.asjsur.2015.03.014. [Epub ahead of print]

268. Kaemmerer, W. F. Creatine-supplemented diet extends Purkinje cell survival in spinocerebellar ataxia type 1 transgenic mice but does not prevent the ataxic phenotype / W. F. Kaemmerer, C. M. Rodrigues, C. J. Streer, W. C. Low // *Neuroscience*. – 2001. – Vol. 103, № 3. – P. 713–724.

269. Kajiyama, Y. Role of bile acids in duodenal migrating motor complexes in dogs / Y. Kajiyama [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43, № 10. – P. 2278–2283.

270. Kamei, A. Proton magnetic resonance spectroscopic images in preterm infants with bilirubin encephalopathy / A. Kamei [et al.] // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 160, № 2. – P. 342–344.

271. Kass, G. E. Role of mitochondria in drug-induced cholestatic injury / G. S. Kass, S. C. Price // *Clin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 12, № 1. – P. 27–51.

272. Keitel, V. 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.

273. Keller, J. N. Oxidized low-density lipoprotein induces neuronal death: Implications for calcium, reactive oxygen species and caspases / J. N. Keller, K. B. Hanni, W.R. Markesbery // *J. Neurochem.* – 1999. – Vol. 72, № 6. – P. 2601–2609.

274. Kikalishvili, L. A. 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.

275. Kim, D. K. Inhibition of initiation of simian virus 40 DNA replication in vitro by the ursodeoxycholic acid and its derivatives / D. K. Kim [et al.] // *Cancer Lett.* – 1999. – Vol. 146, № 2. – P. 147–153.

276. Kitani, K. Pharmacological modifications of endogenous antioxidant enzymes with special reference to the effects of deprenyl: a possible antioxidant strategy / K. Kitani, S. Kanai, G.O. Ivy, M. C. Carrillo // *Mech. Ageing Dev.* – 1999. – Vol. 111, № 2-3. – P. 221–221.

277. Ko, M. Cholesterol-mediated neurite outgrowth is differently regulated between cortical and hippocampal neurons / M. Ko [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280, № 52. – P. 42759–42765.

278. Koike, M. Ursodeoxycholic acid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with liver dysfunction / M. Koike [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 71, № 5. – P. 391–392.

279. Komuro, O. Significance of serum oxidative stress related markers and genotype of GST gene in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis / O. Komuro [et al.] // *Nihon Rinsho Meneki. Gakkai Kaishi*. – 2004. – Vol. 27, № 5. – P. 322–329.

280. 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 // *Molecular Brain*. – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. Article 27.

281. Konikoff, F. M. Gallstones – approach to medical management / F. M. Konikoff // *Med. Gen. Med.* – 2003. – Vol. 5, № 4. – P. 8.

282. Kordzaya, D. J. Pathogenesis of endotoxemia and multiple organ failure in case of mechanical jaundice and their aggravation after the relief of cholestasis / D. J. Kordzaya, V. T. Goderdzishvili // *Przegl Lek.* – 2000. – Vol. 57, Suppl 5. – P. 36–39.

283. Korkut, E. Two successive pregnancies after ursodeoxycholic acid therapy in a previously infertile woman with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis / E. Korkut [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 83, № 3. – P. 761–763.

284. Kowdley, K. V. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease / K. V. Kowdley // *Am. J. Med.* – 2000. Vol. 108, № 6. – P. 481–486.

285. Krahenbuhl, S. Ursodeoxycholate protects oxidative mitochondrial metabolism from bile acid toxicity: dose-response study in isolated rat liver mitochondria / S. Krahenbuhl, S. Fischer, C. Talos, J. Reichen // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20, № 6. – P. 1595–1601.

286. Kulcsar-Gergely, J. Studies on the effect of ursodesoxycholic acid on rats with acute carbontetrachloride injury / J. Kulcsar-Gergely, A. Kulcsar // *Arzneimittelforschung*. – 1997. – Vol. 47, № 5. – P. 659–661.

287. Kurktschiev, D. Immunomodulating effect of ursodeoxycholic acid therapy in patients with primary biliary cirrhosis / D. Kurktschiev, S. Subat, D. Adler, K.U. Schentke // *J. Hepatol.* – 1993. – Vol. 18, № 3. – P. 373–377.

288. Kurktschiev, D. Successful immunomodulating in AIDS patients with ursodeoxycholic acid a pilot study / D. Kurktschiev, T. Temelkova-Kurktschiev, K. Horn, K. Schentke // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 115, № 1. – P. 144–146.

289. Lacaille, F. The immunosuppressive effect of ursodeoxycholic acid: a comparative in vitro study on human peripheral blood mononuclear cells / F. Lacaille, K. Paradis // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 18, № 1. – P. 165–172.

290. Lai, Y. L. Inhibition of endothelial- and neuronal-type, but not inducible-type, nitric oxide synthase by the oxidized cholesterol metabolite secosterol aldehyde: implications for vascular and neurodegenerative diseases / Y. L. Lai [et al.] // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2012. – Vol. 50, № 1. – P. 84–89.

291. Lammert, F. Pathogenesis of gallstone formation / F. Lammert, T. Sauerbruch // *Falk Symposium 161 Future perspectives in gastroenterology*. Dresden (Germany), 11-12 october 2007 / Falk Foundation E.V., 2007. – P. 43.

292. Lange, Y. Regulation of endoplasmic reticulum cholesterol by plasma membrane cholesterol / Y. Lange [et al.] // *Lipid Res.* – 1999. – Vol. 40, № 12. – P. 2264–2270.

293. Lapenna, D. Antioxidant properties of ursodeoxycholic acid / D. Lapenna [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 64, № 11. – P. 1661–1667.

294. Lee, C. Y. Apolipoprotein E promotes $\text{A}\beta$ -amyloid trafficking and degradation by modulating microglial cholesterol levels / C. Y. Lee [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287, № 3. – P. 2032–2044.

295. Leke, R. Impairment of short term memory in rats with hepatic encephalopathy due to bile duct ligation / R. Leke [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 187–192.

296. Leong, M.L. Neuronal loss in the rostral ventromedial medulla in a rat model of neuropathic pain / M.L. Leong [et al.] // *J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, № 47. – P. 17028–17039.

297. Leuschner U. Cholestatic liver diseases – Questions from medical practice.– DR. FALK PHARMA GmbH.– 2000 – 38 p.

298. Lew, J.L. The farnesoid X receptor controls gene expression in a ligand- and promoter-selective fashion / J.L. Lew [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 10. – P. 8856–8861.

299. Li, C.Y. Bilirubin facilitates depolarizing GABA/glycinergic synaptic transmission in the ventral cochlear nucleus of rats / C. Y. Li [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 660, № 2-3. – P. 310–317.

300. Li, Zhihua. Zhongguo puwai jichu yu linchuang zazhi / Zhihua Li, Han Benli, He Zhengqing // *Clin. J. Bases and Clin. in Gen. Surg.* – 1998. – Vol. 5, № 2. – P. 95–96.

301. Licinio, R. Combination therapy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis: the end of the steroid era in autoimmune liver diseases? / R. Licinio, A. Facciorusso, N.M. Castellanea, A. Di Leo // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110, № 7. – P. 1086.

302. Lin, S.H. Heme oxygenase-1 modulates microRNA expression in cultured astroglia: implications for chronic brain disorders / S.H. Lin, W. Song, M. Cressatti, H. Zukor, E. Wang, H.M. Schipper // *Glia.* – 2015. – Vol. 63, № 7. – P. 1270–1284.

303. Lindenthal, B. Serum plant sterols and biliary cholesterol secretion in humans: studies with ursodeoxycholic acid / B. Lindenthal [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2002. – Vol. 43, № 7. – P. 1072–1077.

304. Lindor, K.D. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis / K.D. Lindor [et al.] // *Hepatology.* – 2009. –

Vol. 50, № 3. – P. 808–814.

305. Lindor, K.D. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis / K.D. Lindor [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 1997. – Vol. 72, № 12. – P. 1137–1140.

306. Liu, B. Reversal of defective lysosomal transport in NPC disease ameliorates liver dysfunction and neurodegeneration in the npc1^{-/-} mouse / B. Liu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2009. – Vol. 106. – P. 2377–2382.

307. Liu, L. Liver regeneration enhanced by orally administered ursodeoxycholic acid is mediated by immunosuppression in partially hepatectomized rats / L. Liu [et al.] // Am. J. Chin. Med. – 2002. – Vol. 30, № 1. – P. 119–126.

308. Liu, Y. Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra- and extrahepatic cholestasis / Y. Liu [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112, № 11. – P. 1678–1687.

309. Lizard, G. Induction of apoptosis and of interleukin-1 β secretion by 7 β -hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol: Partial inhibition by Bcl-2 overexpression / G. Lizard [et al.] // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 419, № 2-3. – P. 276–280.

310. Ljubuncic, P. Ursodeoxycholic acid suppresses extent of lipid peroxidation in diseased liver in experimental cholestatic liver disease / P. Ljubuncic, Z. Tanne, A. Bomzon // Dig. Dis. Sci. – 2000. – Vol. 45, № 10. – P. 1921–1928.

311. Lleo, A. Biliary apoptoses and anti-mitochondrial antibodies activate innate immune responses in primary biliary cirrhosis / A. Lleo [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 987–998.

312. Lloyd-Still, J.D. Ursodeoxycholic acid ameliorates ibuprofen-induced enteropathy in the rat / J.D. Lloyd-Still [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2001. – Vol. 32, № 3. – P. 270–273.

313. Loftspring, M.C. Unconjugated bilirubin contributes to early inflammation and edema after intracerebral hemorrhage / M.C. Loftspring [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 1133–1142.

314. Lorbek, G. Cytochrome P450s in the synthesis of cholesterol and bile acids - from mouse models to human diseases / G. Lorbek, M. Lewinska, D. Rozman // FEBS J. – 2012. – Vol. 279, № 9. – P. 1516–1533.

315. Lukivskaya, O. The protective effect of ursodeoxycholic acid in alloxan-induced diabetes / O. Lukivskaya [et al.] // Cell Biochem. Funct. – 2004. – Vol. 22, № 2. – P. 97–103.

316. Lukivskaya, O.Y. Effect of ursodeoxycholic acid on prostaglandin metabolism and microsomal membranes in alcoholic fatty liver

/ O.Y. Lukivskaya, A.A. Maskevich, V.U. Buko // Alcohol. – 2001. – Vol. 25, № 2. – P. 99–105.

317. Lutjohann, D. 24S-hydroxycholesterol: a marker of brain cholesterol metabolism / D. Lutjohann, K. von Bergmann // Pharmacopsychiatry. – 2003. – Vol. 36 (2). – P. 102–106.

318. Lutjohann, D. Cholesterol metabolism in the brain: importance of 24S-hydroxylation / D. Lutjohann // Acta. Neurol. Scand. Suppl. – 2006. – Vol. 185. – P. 33–42.

319. Mabuchi, M. Choleretic actions of insulin-like growth factor-I, prednisolone, and ursodeoxycholic acid in rats / M. Mabuchi [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2003. – Vol. 48, № 7. – P. 1398–1405.

320. Macfaul, G.R. Sclerosing cholangitis / G.R. Macfaul, R.W. Chapman // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 21, № 3. – P. 348–353.

321. Mahmoud, Y.I. Testicular immunohistochemical and ultrastructural changes associated with chronic cholestasis in rats: effect of ursodeoxycholic acid / Y.I. Mahmoud // Life Sci. – 2015. – Vol. 136. – P. 52–59.

322. Makino, I. From a choleretic to an immunomodulator: historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament / I. Makino, H. Tanaka // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – Vol. 13, № 6. – P. 659–664.

323. Malevoiti, M. Cerebral low-density lipoprotein (LDL) uptake is stimulated by acute bile drainage / M. Malevoiti [et al.] // Biochem. et biophys. acta. lipids and lipid metab. – 1991. – Vol. 1081, № 1. – P. 106–108.

324. Malik, S.G. 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.

325. 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.

326. Martinez, J.D. Different bile acids exhibit distinct biological effects: the tumor promoter deoxycholic acid induces apoptosis and the chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits cell proliferation / J.D. Martinez [et al.] // Nutr. Cancer. – 1998. – Vol. 31, № 2. – P. 111–118.

327. Martinez-Diez, M.C. Comparison of the effects of bile acids on cell viability and DNA synthesis by rat hepatocytes in primary culture / M.C. Martinez-Diez, M.A. Serrano, M.J. Monte, J.J. Marin // Biochim. Biophys. Acta. – 2000. – Vol. 1500, № 2. – P. 153–160.

328. Marzioni, M. Ca²⁺-dependent cytoprotective effects of ursodeoxycholic and tauroursodeoxycholic acid on the biliary epithelium in a rat model of cholestasis and loss of bile ducts / M. Marzioni [et al.] // Am. J. Pathol. – 2006. – Vol. 168, № 2. – P. 398–409.

329. Matsuda, Y. Improvement of alanine aminotransferase by admin-

istration of suplatast tosilate plus ursodeoxycholic acid in patients with resistance to ursodeoxycholic acid monotherapy on hepatitis C virus-related chronic liver disease / Y. Matsuda, M. Inada, H. Maeda, T. Matsuyama // *Intern. Med.* – 2002. – Vol. 41, № 10. – P 774–779.

330. Matsuoka, K. Micelle formation of sodium deoxycholate and sodium ursodeoxycholate (part 1) / K. Matsuoka, Y. Moroi // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2002. – Vol. 1580, № 2-3. – P. 189–199.

331. Matsuoka, K. Solubilization of cholesterol and polycyclic aromatic compounds into sodium bile salt micelles (part 2) / K. Matsuoka, Y. Kuranaga, Y. Moroi // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2002. – Vol. 1580, № 2-3. – P. 200–214.

332. Matsuzaki, Y. Effect of cholestasis on regulation of cAMP synthesis by glucagon and bile acids in isolated hepatocytes / Y. Matsuzaki [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273, № 1, Pt. 1. – P. G164–G174.

333. McPhail, M.J. Modulation of neural activation following treatment of hepatic encephalopathy / M.J. McPhail [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80, № 11. – P. 1041–1047.

334. Mendez-Sanchez, N. Hepatic apolipoprotein A-I gene expression in patients with cholesterol gallstones treated with ursodeoxycholic acid / N. Mendez-Sanchez [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2002. – Vol. 1, № 2. – P. 85–89.

335. Micheline, D. Effect of Ursodeoxycholic Acid on the Expression of the Hepatocellular Bile Acid Transporters (Ntcp and bsep) in Rats With Estrogen-Induced Cholestasis / D. Micheline, J. Emmanuel, E. Serge // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2002. – Vol. 35, № 2. – P. 185–191.

336. Michikawa, M. Inhibition of cholesterol production but not of nonsterol isoprenoid products induces neuronal cell death / M. Michikawa, K. Yanagisawa // *J. Neurochem.* – 1999. – Vol. 72, № 6. – P. 2278–2285.

337. Miettinen, T.E. The effects of ursodeoxycholic acid on serum and biliary noncholesterol sterols in patients with gallstones / T.E. Miettinen, S. Tarpila, H. Gylling // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 25, № 3. – P. 514–518.

338. Milagre, I. Marked change in the balance between CYP27A1 and CYP46A1 mediated elimination of cholesterol during differentiation of human neuronal cells / I. Milagre [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 192–198.

339. Miles, M.T. Reduced resting potentials in dystrophic (MDX) muscle fibers are secondary to NF- κ B-dependent negative modulation of ouabain sensitive Na⁺ - K⁺ pump activity / M.T. Miles [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 302, № 1-2. – P. 53–60.

340. Mitsuyoshi, H. Ursodeoxycholic acid enhances glucocorticoid-induced tyrosine aminotransferase-gene expression in cultured rat hepatocytes / H. Mitsuyoshi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. –

Vol. 240, № 3. – P. 732–736.

341. Miura, T. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF-kappaB-dependent transcription by ursodeoxycholic acid / T. Miura [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 50. – P. 47371–47378.

342. Miyake, Y. Efficacy of ursodeoxycholic acid for Japanese patients with autoimmune hepatitis / Y. Miyake [et al.] // *Hepatology Int.* – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 556–562.

343. Miyaoka, T. Schizophrenia and idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) / T. Miyaoka // *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* – 2011. – Vol. 113, № 4. – P. 361–367.

344. Miyasaka, K. Stimulatory and inhibitory effects of bile salts on rat pancreatic secretion / K. Miyasaka, A. Funakoshi, F. Shikado, K. Kitani // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102, № 2. – P. 598–604.

345. Molina M.T., Ruiz-Gutierrez V., Vazquez C.M. Intestinal resection and ursodeoxycholic acid: effect on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and acyl-CoA:cholesterol acyltransferase activities in the rat // *Res. Exp. Med. (Berl).* – 1997. – V. 196, № 6. – P. 381–387.

346. Mork, H. Successful therapy of persistent androgen-induced cholestasis with ursodeoxycholic acid / H. Mork, O. Taie, O. Klinge, M. Scheurlen // *Z. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 35, № 12. – P. 1087–1091.

347. Mortiboys, H. UDCA exerts beneficial effect on mitochondrial dysfunction in LRRK2G2019S carriers and in vivo / H. Mortiboys [et al.] // *Neurology.* – 2015. – Vol. 85, № 10. – P. 846–852.

348. Muchova, L. 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.

349. Muscari, A. Changes of liver enzymes and bilirubin during ischemic stroke: mechanisms and possible significance / A. Muscari, A. Collini, E. Fabbri, M. Giovagnoli, C. Napoli, V. Rossi, L. Vizioli, A. Bonfiglioli, D. Magalotti, G.M. Puddu, M. Zoli // *BMC Neurol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 122.

350. Muukherjee, S. Cholesterol distribution in living cells: Fluorescence imaging using dehydroergosterol as a fluorescent cholesterol analog / S. Muukherjee [et al.] // *Biophys. J.* – 1998. – Vol. 75, № 4. – P. 1915–1925.

351. Myara A., Cadranet J.F., Dorent R., Lunel F., Bouvier E., Gerhardt M., Bernard B., Ghoussoub J.J., Cabrol A., Gandjbakhch I., Opolon P., Trivin F. Cyclosporin A-mediated cholestasis in patients with chronic hepatitis after heart transplantation / [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – V. 8, № 3. – P. 267–271.

352. Nadir, A. Acute relapsing pancreatitis induced with ursodeoxy-

cholic acid therapy / A. Nadir [et al.] // J. Okla. State Med. Assoc. – 1995. – Vol. 88, № 7. – P. 295–298.

353. Nagaoka, M.R. Differential response related to genotoxicity in multiple organs of cirrhotic rats / M.R. Nagaoka [et al.] // Hepatol. Int. – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 740–746.

354. Nagy, R.A. Presence of bile acids in human follicular fluid and their relation with embryo development in modified natural cycle IVF / R.A. Nagy [et al.] // Hum. Reprod. – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 1102–1109.

355. Nalapareddy, P. The BH3-only protein bid does not mediate death-receptor-induced liver injury in obstructive cholestasis / P. Nalapareddy [et al.] // Am. J. Pathol. – 2009. – Vol. 175, № 3. – P. 1077–1085.

356. Narkewicz, M.R. Effect of ursodeoxycholic acid therapy on hepatic function in children with intrahepatic cholestatic liver disease / M.R. Narkewicz [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1998. – Vol. 26, № 1. – P. 49–55.

357. Nathanson, M.H. Stimulation of ATP secretion in the liver by therapeutic bile acids / M.H. Nathanson, A.D. alBurgstahler, A. Masyuk, N.F. Larusso // Biochem. J. – 2001. – Vol. 358, Pt. 1. – P. 1–5.

358. Nava-Ocampo, A.A. Effect of colchicine and ursodeoxycholic acid on hepatocyte and erythrocyte membranes and liver histology in experimentally induced carbon tetrachloride cirrhosis in rats / A.A. Nava-Ocampo, S. Suster, P. Muriel // Eur. J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 27, № 1. – P. 77–84.

359. Neubrand M.W., Dominguez-Munoz J.E., Reichel C., Kampmann S., Eschmann K., von Falkenhausen M., Bregulla M., Malfertheiner P., Sauerbruch T. Effect of intraduodenal administration of ursodeoxycholic acid on interdigestive interaction between gallbladder motility, pancreatic secretion and endocrine activity // Digestion. – 2004. – V. 69, № 3. – P. 149–157.

360. Newton, J.L. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology / J. L. Newton [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 48, № 2. – P. 541–549.

361. Nguyen, H. Downregulated hypothalamic 5-HT₃ receptor expression and enhanced 5-HT₃ receptor antagonist-mediated improvement in fatigue-like behaviour in cholestatic rats / H. Nguyen [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 228–235.

362. Nikolovska, D. Treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid / D. Nikolovska, P. Vasilev, A. Mikhova // Vutr. Boles. – 2000. – Vol. 32, № 1. – P. 25–27.

363. Ninomiya, R. Micelle formation of sodium chenodeoxycholate and solubilization into the micelles: comparison with other unconjugated bile salts / R. Ninomiya, K. Matsuoka, Y. Moroi // Biochim. Biophys. Acta. – 2003. – Vol. 1634, № 3. – P. 116–125.

364. Nishigaki, Y. Ursodeoxycholic acid corrects defective natural killer activity by inhibiting prostaglandin E2 production in primary biliary cirrhosis / Y. Nishigaki, H. Ohnishi, H. Moriwaki, Y. Muto // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41, № 7. – P. 1487–1493.

365. Norlin, M. 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.

366. Norman, A. Serum concentrations and excretion of bile acids during extrahepatic cholestasis / A. Norman // *Proc. 1st Int. Symp. Bile Acids Hepatobiliary and Gastrointest. Diseases*, London, Nov., 1983. – Oxford; Washington, D.C. – 1984. – P. 108–110.

367. Nowak, G. (, Noren U.G., Wernerson A., Marschall H.U., Moller L., Ericzon B.G.) Enteral donor pre-treatment with ursodeoxycholic acid protects the liver against ischaemia-reperfusion injury in rats / G. Nowak [et al.] // *Transpl. Int.* (2005).

368. O'Carroll, R.E. Regional cerebral blood flow and cognitive function in patients with chronic liver disease / R. E. O'Carroll [et al.] // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337, № 8752. – P. 1250–1253.

369. Ohkohchi, N. Disorder of bile acid metabolism in children with short bowel syndrome / N. Ohkohchi [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32, № 4. – P. 472–479.

370. Ohtake, M. Enhancement of portal blood flow by ursodesoxycholic acid in partially hepatectomized rats / M. Ohtake [et al.] // *Surg. Today.* – 1996. – Vol. 26, № 2. – P. 142–144.

371. Okan, A. Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic steatosis in rats / A. Okan [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47, № 11. – P. 2389–2397.

372. Okazaki, K. Ursodeoxycholic acid as an alternative therapy for autoimmune pancreatitis / K. Okazaki // *Intern. Med.* – 2002. – Vol. 41, № 12. – P. 1082–1083.

373. Okhravi, T. Evaluation of auditory brain stems evoked response in newborns with pathologic hyperbilirubinemia in mashhad, iran / T. Okhravi, S. Tarvij Eslami, A. Hushyar Ahmadi, H. Nassirian, R. Najibpour // *Iran Red. Crescent. Med. J.* – 2015. – Vol. 17, № 2. – P. e 18288.

374. Oo, Y.H. Options for treatment of primary biliary cirrhosis / Y.H. Oo, J. Neuberger // *Drugs.* – 2004. – Vol. 64, № 20. – P. 2261–2271.

375. Ostrow, J. D. Bilirubin chemistry, ionization and solubilization by bile salts / J.D. Ostrow, L. Celic // *Hepatology.* – 1984. – Vol. 4. – P. 38S–45S.

376. Ostrow, J.D. Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity / J.D. Ostrow [et al.] // *Trends Mol. Med.* – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 65–70.

377. Ostrow, J.D. New concepts in bilirubin encephalopathy

/ J.D. Ostrow [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 33, № 11. – P. 988–997.

378. Ostrow, J.D. Reassessment of the unbound concentrations of unconjugated bilirubin in relation to neurotoxicity in vitro / J.D. Ostrow, L. Pascolo, C. Tiribelli // *Pediatr. Res.* – 2003. – Vol. 54. – P. 98–104.

379. Ozturk, K. Effect of ursodeoxycholic acid on atherosclerosis / K. Ozturk, A. Uygun, H. Demirci, S. Bagci // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 27. – № 7. – P. 865.

380. Palma, J. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo / J. Palma [et al.] // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 27, № 6. – P. 1022–1028.

381. Palmeira, C.M. Mitochondrially-mediated toxicity of bile acids / C.M. Palmeira, A.P. Rolo // *Toxicology.* – 2004. – Vol. 203, № 1-3. – P. 1–15.

382. Palmela, I. 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.

383. Palmela, I. Hydrophilic bile acids protect human blood-brain barrier endothelial cells from disruption by unconjugated bilirubin: an in vitro study / I. Palmela, L. Correia, R.F. Silva, H. Sasaki, K.S. Kim, D. Brites, M.A. Brito // *Front. Neurosci.* 2015. – Vol. 9. – P. 80.

384. Pang, L. Anticancer effect of ursodeoxycholic acid in human oral squamous carcinoma HSC-3 cells through the caspases / L. Pang [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 3200–3218.

385. Park, S.E. Synthetic bile acid derivatives inhibit cell proliferation and induce apoptosis in HT-29 human colon cancer cells / S.E. Park [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 231–236.

386. Parry, G.J. Safety, tolerability, and cerebrospinal fluid penetration of ursodeoxycholic acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis / G.J. Parry [et al.] // *Clin. Neuropharmacol.* – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 17–21.

387. Pazzi, P. Bile salt-induced cytotoxicity and ursodeoxycholate cytoprotection: in-vitro study in perfused rat hepatocytes / P. Pazzi [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – Vol. 9, № 7. – P. 703–709.

388. Perez, M.J. Bile-acid-induced cell injury and protection / M.J. Perez, O. Briz // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 14. – P. 1677–1689.

389. Petroni, M.L. Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial. The British-Italian Gallstone Study group / M.L. Petroni [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15, № 1. – P. 123–128.

390. Pfaffenbach, K.T. Linking endoplasmic reticulum stress to cell

death in hepatocytes: roles of C/EBP homologous protein and chemical chaperones in palmitate-mediated cell death / K.T. Pfaffenbach [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 298, № 5. – E1027–E1035.

391. Piazza, F. Competition in liver transport between chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid as a mechanism for ursodeoxycholic acid and its amidates' protection of liver damage induced by chenodeoxycholic acid / F. Piazza [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2000. – Vol. 32, № 4. – P. 318–328.

392. Poo, J.L. Effects of ursodeoxycholic acid on hemodynamic and renal function abnormalities induced by obstructive jaundice in rats / J.L. Poo [et al.] // *Ren. Fail.* – 1995. – Vol. 17, № 1. – P. 13–20.

393. Poo, J.L. Ursodeoxycholic acid limits liver histologic alterations and portal hypertension induced by bile duct ligation in the rat / J.L. Poo [et al.] // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102, № 5. – P. 1752–1759.

394. Pooler, A.M. The 3- hydroxy-3-methylglutaryl co-enzyme A reductase inhibitor pravastatin enhances neurite outgrowth in hippocampal neurons / A.M. Pooler, S.C. Xi, R.J. Wurtman // *J. Neurochem.* – 2006. – Vol. 97. – P. 716–723

395. Portincasa, P. Therapy of gallstone disease: what it was, what it is, what it will be / P. Portincasa [et al.] // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 7–20.

396. Poupon, R. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis / R. Poupon, Y. Chretien, O. Chazouilleres, R.E. Poupon // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42, № 3. – P. 418–419.

397. Poupon, R.E. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis / R.E. Poupon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330, № 19. – P. 1342–1347.

398. Pradeep, H. Oxidative stress – assassin behind the ischemic stroke / H. Pradeep, J.B. Diya, S. Shashikumar, G.K.Rajanikant // *Folia Neuropathol.* – 2012. – Vol. 50, № 3. – P. 219–230.

399. Purkayastha, S. Neural dysregulation of peripheral insulin action and blood pressure by brain endoplasmic reticulum stress / S. Purkayastha [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108, № 7. – P. 2939–2944.

400. Purucker, E. Metabolism and effects on cholestasis of isoursodeoxycholic and ursodeoxycholic acids in bile duct ligated rats / E. Purucker, H.U. Marschall, R. Winograd, S. Matern // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2001. – Vol. 1526, № 1. – P. 44–52.

401. Pusl, T. Tauroursodeoxycholic acid reduces bile acid-induced apoptosis by modulation of AP-1 / T. Pusl [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 367, № 1. – P. 208–212.

402. Que, F.G. GUDC inhibits cytochrome c release from human cho-

langiocyte mitochondria / F.Q. Que [et al.] // J. Surg. Res. – 1999. – Vol. 83, № 2. – P. 100–105.

403. Quinn, M. Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms / M. Quinn, M. McMillin, C. Galindo, G. Frampton, H.Y. Pae, S. DeMorrow // Dig. Liver Dis. – 2014. – Vol. 46, № 6. – P. 527–534.

404. Quinn, M. Suppression of the HPA axis during extrahepatic biliary obstruction induces cholangiocyte proliferation in the rat / M. Quinn [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2012. – Vol. 302, № 1. – G182–193.

405. Radhakrishnan, A. Chemical activity of cholesterol in membranes / A. Radhakrishnan, H.M. McConnell // Biochemistry. – 2000. – Vol. 39, № 28. – P. 8119–8121.

406. Raghupathi, R. Apoptosis after traumatic brain injury / R. Raghupathi [et al.] // J. Neurotrauma. – 2000. – Vol. 17. – P. 927–938.

407. Rainwater, D.L. A genome search identifies major quantitative trait loci on human chromosomes 3 and 4 that influence cholesterol concentrations in small LDL particles. / D.L. Rainwater [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19, № 3. – P. 777–783.

408. Rautiainen, H. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial / H. Rautiainen [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 41, № 4. – P. 747–752.

409. Rioux, K.P. Decreased orexigenic response to neuropeptide Y in rats with obstructive cholestasis / K.P. Rioux, T. Le, M.G. Swain // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2001. – Vol. 280, № 3. – G449–456.

410. Rivera-Mancia, S. 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.

411. Roda, E. Improved liver tests and greater biliary enrichment with high dose ursodeoxycholic acid in early stage primary biliary cirrhosis / E. Roda [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2002. – Vol. 34, № 7. – P. 523–527.

412. Rodrigo, R. Hyperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy / R. Rodrigo [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, № 2. – P. 675–684.

413. Rodrigues, C. M. 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.

414. Rodrigues, C.M. Tauroursodeoxycholate increases rat liver ursodeoxycholate levels and limits lithocholate formation better than ursodeoxycholate / C.M. Rodrigues, B.T. alKren, C.J. Steer, K.D. Setchell // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 109, № 2. – P. 564–572.

415. Rodrigues, C.M. Tauroursodeoxycholic acid partially prevents apoptosis induced by 3-nitropropionic acid: evidence for a mitochondrial pathway independent of the permeability transition / C.M. Rodrigues [et al.] // *J. Neurochem.* – 2000. – Vol. 75, № 6. – P. 2368–2379.

416. Rodrigues, C.M. The site-specific delivery of ursodeoxycholic acid to the rat colon by sulfate conjugation / C.M. Rodrigues [et al.] // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 109, № 6. – P. 1835–1844.

417. Rodrigues, C.M. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production / C.M. Rodrigues [et al.] // *Mol. Med.* – 1998. – Vol. 4, № 3. – P. 165–178.

418. Rodrigues, C.M. Ursodeoxycholic acid prevents cytochrome c release in apoptosis by inhibiting mitochondrial membrane depolarization and channel formation / C. M. Rodrigues [et al.] // *Cell Death. Differ.* – 1999. – Vol. 6, № 9. – P. 842–854.

419. Rodrigues, C. M. P. Neuroprotection by a bile acid in an acute stroke model in the rat / C. M. P. Rodrigues [et al.] // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* – 2002. – Vol. 22, № 4. – P. 463–471.

420. Rodrigues, C. M. P. Tauroursodeoxycholic acid, a bile acid with *in vivo* antiapoptotic and neuroprotective properties / C.M.P. Rodrigues, C.J. Steer // *Falk Symposium 141 Bile acid biology and its therapeutic implications.* Stockholm (Sweden), 18-19 June 2004 / Springer, 2005. – P. 192–212.

421. Rodriguez-Ortigosa, C.M. Effect of ursodeoxycholic acid on methionine adenosyltransferase activity and hepatic glutathione metabolism in rats / C.M. Rodriguez-Ortigosa [et al.] // *Gut.* – 2002. – Vol. 50, № 5. – P. 701–706.

422. Rolo A.P., Palmeira C.M., Wallace K.B. Interactions of combined bile acids on hepatocyte viability: cytoprotection or synergism // *Toxicol. Lett.* – 2002. – V. 126, № 3. – P. 197–203.

423. Rolo, A.P. Role of mitochondrial dysfunction in combined bile acid-induced cytotoxicity: the switch between apoptosis and necrosis / A.P. Rolo, C.M. Palmeira, J.M. Holy, K.B. Wallace // *Toxicol. Sci.* – 2004. – Vol. 79, № 1. – P. 196–204.

424. Roma, M.G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications / M.G. Roma [et al.] // *Clin. Sci. (Lond).* – 2011. – Vol. 121, № 12. – P. 523–544.

425. Rose, J. Movement disorders due to bilirubin toxicity / J. Rose, R. Vassar // *Semin. Fetal Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 20–25.

426. Rosenberg, P. Attenuated liver fibrosis after bile duct ligation and defective hepatic stellate cell activation in neural cell adhesion molecule

knockout mice / P. Rosenberg [et al.] // *Liver Int.* – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 630–641.

427. Rost, D. Effect of high-dose ursodeoxycholic acid on its biliary enrichment in primary sclerosing cholangitis / D. Rost, G. Rudolph, P. Kloeters-Plachky, A. Stiehl // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40, № 3. – P. 693–698.

428. Rost, D. Regulation of rat organic anion transporters in bile salt-induced cholestatic hepatitis: effect of ursodeoxycholate / D. Rost [et al.] // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 187–195.

429. Rost, D. Retrieval of the rat canalicular conjugate export pump Mrp2 is associated with a rearrangement of actin filaments and radixin in bile salt-induced cholestasis / D. Rost, P. Kloeters-Plachky, A. Stiehl // *Eur. J. Med. Res.* – 2008. – Vol. 13, № 7. – P. 314–318

430. Ruiz-Gaspà, S. Ursodeoxycholic acid decreases bilirubin-induced osteoblast apoptosis / S. Ruiz-Gaspà [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 44, № 12. – P. 1206–1214.

431. Rust, C. Medical treatment of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis / C. Rust, U. Beuers // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2005. – Vol. 28, № 2. – P. 135–146.

432. Saad, R.A. Ursodeoxycholic acid alleviates cholestasis-induced histophysiological alterations in the male reproductive system of bile duct-ligated rats / S.A. Saad, Y.I. Mahmoud // *Reprod. Toxicol.* – 2014. – Vol. 50. – P. 87–97.

433. Sahlin, S. Total protein content of human gallbladder bile: relation to cholesterol gallstone disease and effects of treatment with bile acids and aspirin / S. Sahlin // *Eur. J. Surg.* – 1996. – Vol. 162, № 6. – P. 463–469.

434. Sailer, C. Acute effect of ursodeoxycholic acid on gallbladder volume in healthy subjects / C. Sailer [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31, № 5. – P. 512–516.

435. Sakaguchi, T. Hepatic branch vagotomy can block liver regeneration enhanced by ursodesoxycholic acid in 66% hepatectomized rats / T. Sakaguchi, L. Liu // *Auton. Neurosci.* – 2002. – Vol. 99, № 1. – P. 54–57.

436. Salmon, L. Ursodeoxycholic acid and prevention of tacrine-induced hepatotoxicity: a pilot study / L. Salmon [et al.] // *Therapie.* – 2001. – Vol. 56, № 1. – P. 29–34.

437. Sapey, T. Respective value of alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase and 5' nucleotidase serum activity in the diagnosis of cholestasis: a prospective study of 80 patients / T. Sapey [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 30, № 3. – P. 259–263.

438. Sauter, G.H. Effects of ursodeoxycholic acid on synthesis of cholesterol and bile acids in healthy subjects / G.H. Sauter [et al.] // *Digestion.* –

2004. – Vol. 70, № 2. – P. 79–83.

439. Scher, H. Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in infants with cystic fibrosis / H. Scher [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 1997. – Vol. 31, № 9. – P. 1003–1005.

440. Schmitz, G. The molecular mechanisms of HDL and associated vesicular trafficking mechanisms to mediate cellular lipid homeostasis / G. Schmitz, M. Grandl // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29, № 11. – P. 1718–1722.

441. Schoemaker, M. H. Tauroursodeoxycholic acid protects rat hepatocytes from bile acid-induced apoptosis via activation of survival pathways / M. H. Schoemaker [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39, № 6. – P. 1563–1573.

442. Schuetz, E.G. Disrupted bile acid homeostasis reveals an unexpected interaction among nuclear hormone receptors, transporters, and cytochrome P 450 / E.G. Schuetz [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 42. – P. 39411–39418.

443. Scigliano, G. Increased plasma bilirubin in Parkinson patients on L-dopa: evidence against the free radical hypothesis? / G. Scigliano [et al.] // *Ital. J. Neurol. Sci.* – 1997. – Vol. 18, № 2. – P. 69–72.

444. Sclair, S.N. Current concepts in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis / S.N. Sclair, E. Little, C. Levy // *Clin. Transl. Gastroenterol.* – 2015. – № 6. – e 109.

445. Segatto, M. Analysis of the protein network of cholesterol homeostasis in different brain regions: an age and sex dependent perspective / M. Segatto, A. Di Giovanni, M. Marino, V. Pallottini // *J. Cell Physiol.* – 2013. – Vol. 228, № 7. – P. 1561–1567.

446. Senturk, H. Long-term efficacy of interferon-alpha and ursodeoxycholic acid in treatment of chronic type C hepatitis / H. Senturk [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42, № 7. – P 1438–1444.

447. Senzolo, M. 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.

448. Serfaty, L. Ursodeoxycholic acid therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with primary biliary cirrhosis: an observational study / L. Serfaty [et al.] // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 203–209.

449. Serrano, M.A. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta / M.A. Serrano [et al.] // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28, № 5. – P. 829–839.

450. Serviddio, G. Ursodeoxycholic acid protects against secondary

biliary cirrhosis in rats by preventing mitochondrial oxidative stress / G. Serviddio [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 711–720.

451. Sheen, J.M. Bile duct ligation in developing rats: temporal progression of liver, kidney, and brain damage / J.M. Sheen [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2010. – Vol. 45, № 8. – P. 1650–1658.

452. Sheen, J.M. Increased circulatory asymmetric dimethylarginine and multiple organ failure: bile duct ligation in rat as a model / J.M. Sheen, Y.C. Chen, Y.L. Tain, L.T. Huang // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 3989–4006.

453. Sijens, P.E. 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.

454. Silva, R.F. Bilirubin-induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by chenodeoxycholic acid but prevented by ursodeoxycholic acid / R.F. Silva, C.M. Rodrigues, D. Brites // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 34, № 3. – P. 402–408.

455. Silva, S.L. Dynamics of neuron-glia interplay upon exposure to unconjugated bilirubin / S.L. Silva [et al.] // *J. Neurochem.* – 2011. – Vol. 117, № 3. – P. 412–424.

456. Silva, S.L. Features of bilirubin-induced reactive microglia: from phagocytosis to inflammation / S.L. Silva [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 663–675.

457. Simko, V. Effect of ursodeoxycholic acid on in vivo and *in vitro* toxic liver injury in rats / V. Simko, S. Michael // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1994. – Vol. 8, № 3. – P. 315–322.

458. Sinakos, E. Bile acid changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis: relation to disease progression / E. Sinakos [et al.] // *Hepatology*. – 2010 – Vol. 52, № 1. – P. 197–203.

459. Sinisalo, J. Ursodeoxycholic acid and endothelial-dependent, nitric oxide-independent vasodilatation of forearm resistance arteries in patients with coronary heart disease / J. Sinisalo [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 47, № 6. – P. 661–665.

460. Sohn, J. The effect of ursodeoxycholic acid on the survivin in thapsigargin-induced apoptosis / J. Sohn [et al.] // *Cancer Lett.* – 2003. – Vol. 191, № 1. – P. 83–92.

461. Sola, S. Modulation of hepatocyte apoptosis: cross-talk between bile acids and nuclear steroid receptors / S. Sola [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 13, № 25. – P. 3039–3051.

462. Sola, S. Modulation of nuclear steroid receptors by ursodeoxycholic acid inhibits TGF-beta1-induced E2F-1/p53-mediated apoptosis of rat

hepatocytes / S. Sola [et al.] // *Biochemistry*. – 2004. – Vol 43, № 26. – P. 8429–8438.

463. Sommerfeld, A. Tauroursodeoxycholate protects rat hepatocytes from bile acid-induced apoptosis via β 1-integrin- and protein kinase A-dependent mechanisms / A. Sommerfeld, R. Reinehr, D. Häussinger // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2015. – Vol. 36, № 3. – P. 866–883.

464. Song, J.C. The etomidate requirement is decreased in patients with obstructive jaundice / J.C. Song [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 113, № 5. – P. 1028–1032.

465. Song, S. Role of nuclear factor- κ B activation in bilirubin-induced rat hippocampal neuronal apoptosis and the effect of TAT-NBD intervention / S. Song, Y. Zhu, S. Dang, S. Wang, Z. Hua // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 172–176.

466. Stanich, P.P. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis / P.P. Stanich [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2011. – Vol. 43, № 4. – P. 309–313.

467. Suh, H. Anti-angiogenic activity of ursodeoxycholic acid and its derivatives / H. Suh [et al.] // *Cancer Lett.* – 1997. – Vol. 113, № 1-2. – P. 117–122.

468. Sulejczak, D. Apoptotic death of cortical neurons following surgical brain injury / D. Sulejczak [et al.] // *Folia Neuropathol.* – 2008, Vol. 46, № 3. – P. 213–219.

469. Swain, M.G. Defective interleukin-1-induced ACTH release in cholestatic rats: impaired hypothalamic PGE₂ release / M.G. Swain, M. Maric, L. Carter // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 268, № 3, Pt. 1. – P. G404–409.

470. Swain, M.G. Defective interleukin-induced ACTH release in cholestatic rats: Impaired hypothalamic PGE₂ release / M.G. Swain, M. Maric, L. Carter // *Amer. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 268, № 3, Pt 1. – P. 404–409.

471. Swain, M.G.* Impaired stress and interleukin-1 β -induced hypothalamic expression of the neuronal activation marker FOS in cholestatic rats / M.G. Swain, M. Maric // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 24, № 4. – P. 914–918.

472. Szalay, F. Treatment of primary biliary cirrhosis / F. Szalay // *J. Physiol. Paris*. – 2001. – Vol. 95, № 1-6. – P. 407–412.

473. Takahashi, T. Neuroeconomics of suicide / T. Takahashi // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2011. – Vol. 32, № 4. – P. 400–404.

474. Takikawa, H. Absorption of unconjugated bile acids and tauroursodeoxycholate in the rat intestine / H. Takikawa [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – Vol. 12, № 12. – P. 815–821.

475. Talwalkar, J.A. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis / J.A. Talwalkar, E. Souto, R.A. Jorgensen, K.D. Lindor // *Clin. Ga-*

stroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 1, № 4. – P. 297–302.

476. 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.

477. Tanaka, H. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by ursodeoxycholic acid. Repression of IFN-gamma-induced MHC class II gene expression via a glucocorticoid receptor-dependent pathway / H. Tanaka [et al.] // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 156, № 4. – P. 1601–1608.

478. Terzioglu, B. 5-hydroxytryptamine release in the anterior hypothalamic and the hippocampal areas of cholestatic rats / B. Terzioglu [et al.] // *Life Sci.* – 2006. – Vol. 78, № 10. – P. 1078–1083.

479. Thimme, R. Cholestatic liver diseases / R. Thimme, O.G. Opitz, H.E. Blum, W. Kreisel // *Ther. Umsch.* – 2004. – Vol. 61, № 8. – P. 521–527.

480. Thumburu, K.K. Neuropathology of acute liver failure / K.K. Thumburu, S. Taneja, R.K. Vasishta, R.K. Dhiman // *Neurochem. Int.* – 2012. – Vol. 60, № 7. – P. 672–675.

481. Tinmouth, J. Benefit of transplantation in primary biliary cirrhosis between 1985-1997 / J. Tinmouth, G. Tomlinson, E.J. Heathcote, L. Lilly // *Transplantation.* – 2002. – Vol. 73, № 2. – P. 224–227.

482. Tripodi, V. Bile acids content in brain of common duct ligated rats / V. Tripodi [et al.] // *Ann. Hepatol.* 2012. – Vol. 11, № 6. – P. 930–934.

483. Tschirner, A. Ursodeoxycholic acid treatment in a rat model of cancer cachexia / A. Tschirner [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 31–36.

484. Tuncer, I. Effect of ursodeoxycholic acid alone and ursodeoxycholic acid plus domperidone on radiolucent gallstones and gallbladder contractility in humans / I. Tuncer [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2012. – 2012: 159438.

485. Turley, S.D. Preferential utilization of newly synthesized cholesterol for brain growth in neonatal lambs / S.D. Turley, D.K. Burns, J.M. Dietschy // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274, № 6, Pt. 1. – P. E1009–E1015.

486. Úriz, M. Ursodeoxycholic acid is conjugated with taurine to promote secretin-stimulated biliary hydrocholerisis in the normal rat / M. Úriz [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 12. – e28717.

487. Ursodeoxycholic acid: a second look. Primary biliary cirrhosis: dashed hopes // *Prescrire. Int.* – 2002. – Vol. 11, № 59. – P. 67–69.

488. van Nieuwerk, C.M. The role of bile salt composition in liver pathology of *mdr2* (-/-) mice: differences between males and females / C.M. van Nieuwerk [et al.] // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26, № 1. – P. 138–145.

489. Vaz, A.R. Bilirubin selectively inhibits cytochrome c oxidase activity and induces apoptosis in immature cortical neurons: assessment of the protective effects of glyoursodeoxycholic acid / A.R. Vaz [et al.] // *J. Neurochem.* – 2010. – Vol. 112, № 1. – P. 56–65.

490. Vaz, A.R. Glyoursodeoxycholic acid reduces matrix metalloproteinase-9 and caspase-9 activation in a cellular model of superoxide dismutase-1 neurodegeneration / A.R. Vaz [et al.] // *Mol. Neurobiol.* – 2015. – Vol. 51, № 3. – P. 864–877.

491. Vaz, A.R. Selective vulnerability of rat brain regions to unconjugated bilirubin / A.R. Vaz [et al.] // *Mol. Cell Neurosci.* – 2011. – Vol. 48, № 1. – P. 82–93.

492. Vecka, M. Noncholesterol sterols / M. Vecka, A. Zak, E. Tvrzicka // *Acta Univ. Carol. Med. Monogr.* – 2008. – Vol. 154. – P. 5–101.

493. Veidal, S.S. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats / S.S. Veidal, E. Vassiliadis, A.C. Bay-Jensen, G. Tougas, B. Vainer, M.A. Karsdal // *Fibrogenesis Tissue Repair.* – 2010. – Vol. 3. – P. 5:1–5:12.

494. Verma, A. Ursodeoxycholic acid enhances fractional calcium absorption in primary biliary cirrhosis / A. Verma [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2002. – Vol. 13, № 8. – P. 677–682.

495. Victorov I.V., Prass K., Dirnagl U. Improved selective, simple, and contrast staining of acidophilic neurons with vanadium acid fuchsin. *Brain Research Protocols*, 2000, № 5, p. 135-139.

496. Vítek, L. Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects / L.Vítek, J.D. Ostrow // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15, № 25. – P. 2869–2883.

497. Vleggaar, F.P. No beneficial effects of transdermal nicotine in patients with primary sclerosing cholangitis: results of a randomized double-blind placebo-controlled cross-over study / F.P. Vleggaar [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 13, № 2. – P. 171–175.

498. Wahler, J.B. 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.

499. Wali, R.K. Mechanism of action of chemoprotective ursodeoxycholate in the azoxymethane model of rat colonic carcinogenesis: potential roles of protein kinase C- α , - β II, and - ζ / R.K. Wali [et al.] // *Cancer Res.* – 1995. – Vol. 55, № 22. – P. 5257–5264.

500. Wang, Q.M. Role of the heme oxygenase/carbon monoxide pathway in the pathogenesis and prevention of hepatic encephalopathy / Q.M. Wang [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 67–74.

501. Watchko, J.F. Are the neuromotor disabilities of bilirubin-

induced neurologic dysfunction disorders related to the cerebellum and its connections? / J.F. Watchko, M.J. Painter, A. Panigrahy // *Semin. Fetal Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 47–51.

502. Weitzel, C. Ursodeoxycholic acid induced activation of the glucocorticoid receptor in primary rat hepatocytes / C. Weitzel [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 17, № 2. – P. 169–177.

503. Wimmer, R. Tauroursodeoxycholic acid exerts anticholestatic effects by a cooperative cPKC alpha-/PKA-dependent mechanism in rat liver / R. Wimmer [et al.] // *Gut.* – 2008. – Vol. 57, № 10. – P. 1448–1454.

504. Woollett, L.A. Effect of ursodeoxycholic acid on cholesterol absorption and metabolism in humans / L.A. Woollett [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2003. – Vol. 44, № 5. – P. 935–942.

505. Wright, G. Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats / G. Wright [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45, № 6. – P. 1517–1526.

506. Wright, G. Reduction in hyperammonaemia by ornithine phenylacetate prevents lipopolysaccharide-induced brain edema and coma in cirrhotic rats / G. Wright [et al.] // *Liver Int.* 2012. – Vol. 32, № 3 – P. 410–419.

507. Wunder, A. Imaging blood-brain barrier dysfunction in animal disease models / A. Wunder [et al.] // *Epilepsia.* – 2012. – Vol. 53, Suppl. 6. – P. 14–21.

508. Xavier, J.M. Tauroursodeoxycholic acid increases neural stem cell pool and neuronal conversion by regulating mitochondria-cell cycle retrograde signaling / J.M. Xavier, A.L. Morgado, C.M. Rodrigues, S. Solá // *Cell. Cycle.* – 2014. – Vol. 13, № 22. – P. 3576–3589.

509. Xiao, Z.L. Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscle dysfunction in acute cholecystitis / Z.L. Xiao [et al.] // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37, № 6. – P. 1442–1450.

510. Xu, M. Ursodeoxycholic acid promotes liver regeneration after partial hepatectomy in bile duct obstructive rats / M. Xu [et al.] // *Zhonghua Gan. Bing Za. Zhi.* – 2002. – Vol. 10, № 2. – P. 103–105.

511. Yamazaki, K. Ursodeoxycholic acid inhibits eosinophil degranulation in patients with primary biliary cirrhosis / K. Yamazaki [et al.] // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 30, № 1. – P. 71–78.

512. Yoshikawa, M. Intragastric administration of ursodeoxycholic acid suppresses immunoglobulin secretion by lymphocytes from liver, but not from peripheral blood, spleen or Peyer's patches in mice / M. Yoshikawa [et al.] // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1998. – Vol. 20, № 1-3. – P. 29–38.

513. Zahir, F. The pharmacological features of bilirubin: the question of the century / F. Zahir, G. Rabbani, R.H. Khan, S.J. Rizvi, M.S. Jamal, A.M. Abuzenadah // *Cell Mol. Biol. Lett.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 418–447.

514. Zarrindast, M.R. Possible interaction between opioidergic and

cholinergic systems of CA1 in cholestasis-induced amnesia in mice / M.R. Zarrindast, S. Hoseindoost, M. Nasehi // *Behav. Brain Res.* – 2012. – Vol. 228, № 1 – P. 116–124.

515. Zha, B.S. ER Stress and lipid metabolism in adipocytes / B.S. Zha, H. Zhou // *Biochem. Res. Int.* – 2012; 2012: 312943. Published online 2012 February 12. doi: 10.1155/2012/312943. PMCID: PMC3287011.

516. Zhang, D.D. 27-Hydroxycholesterol contributes to disruptive effects on learning and memory by modulating cholesterol metabolism in the rat brain / D.D. Zhang, H.L. Yu, W.W. Ma, Q.R. Liu, J. Han, H. Wang, R. Xiao // *Neuroscience.* – 2015. – Vol. 300. – P. 163–173.

517. Zhang, J. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain / J. Zhang, Q. Liu // *Protein Cell.* – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 254–264.

518. Zhi-qiang, Wang Ao-chuan // *Clin. in Gen. Surg.* – 2000. – Vol. 7, № 2. – P. 66–68.

519. Zhou, M.H. Cholesterol enhances neuron susceptibility to apoptotic stimuli via cAMP/PKA/CREB-dependent up-regulation of Kv2.1. / M.H. Zhou [et al.] // *J. Neurochem.* – 2012. – Vol. 120, № 4. – P. 502–514.

520. Zhou, Y. The role of membrane cholesterol in determining bile acid cytotoxicity and cytoprotection of ursodeoxycholic acid / Y. Zhou, R. Doyen, L.M. Lichtenberger // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1788, № 2. – P. 507–513.

521. Zimmermann, H. Ursodeoxycholate has no beneficial effect on liver function or histology in biliary cirrhosis in the rat / H. Zimmermann, J. Reichen // *J. Hepatol.* – 1992. – Vol. 16, № 3. – P. 355–359.

522. Zollner, G. Role of nuclear bile acid receptor, FXR, in adaptive ABC transporter regulation by cholic and ursodeoxycholic acid in mouse liver, kidney and intestine / G. Zollner [et al.] // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39, № 4. – P. 480–488.

Научное издание

Емельянчик Сергей Владимирович
Зиматкин Сергей Михайлович

**НАРУШЕНИЯ В МОЗГЕ ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ
И ПУТИ КОРРЕКЦИИ**

Монография

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка М. Я. Милевской
Корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 16.08.2016.
Формат 60х84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. 13,02. Уч.-изд. л. 9,84. Тираж 100 экз. Заказ 67.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.