

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.36-089-092.9-06:616.12+547.93

Ермолаев П.А.^{1,2}, Храмых Т.П.², Барская Л.О.²

Роль холемии в развитии кардиодепрессии после субтотальной резекции печени у крыс

¹ БУЗОО «Областная клиническая больница»,
644012, г. Омск, Россия, ул. Березовая, д. 3;

² ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России,
644099, г. Омск, Россия, ул. Ленина, д. 12

Цель — оценить роль холемии в генезе миокардиальной дисфункции после субтотальной резекции печени у крыс. **Методика.** Эксперименты выполнены на 48 беспородных белых крысах-самцах. 38 животным проводили субтотальную атипичную резекцию 80% печени оригинальным способом, 10 интактных животных составили контрольную группу. Определение общей концентрации желчных кислот в сыворотке крови проводили энзиматическим колориметрическим методом у интактных животных и в 1-е, 3-и и 7-е сут после резекции печени. Прямую оценку сократительной функции и метаболизма миокарда интактных животных проводили на спонтанно сокращающихся изолированных сердцах. При перфузии сердец с добавлением в перфузат желчи, рассчитывали комплекс силовых и скоростных показателей сократимости, определяли содержание глюкозы, лактата, активность аспаратаминотрансферазы в коронарном протоке. **Результаты.** Выявлено повышение общего содержания желчных кислот в сыворотке крови оперированных животных. Добавление желчи в раствор для перфузии изолированных сердец вызывало развитие брадикардии, снижение силовых и скоростных показателей сократительной функции. При этом происходило увеличение потребления глюкозы, выделения лактата и аспаратаминотрансферазы в коронарный перфузат. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о значимой роли холемии, развивающейся после субтотальной резекции печени, в генезе функционально-метаболических нарушений в миокарде.

Ключевые слова: резекция печени; изолированное сердце; холемия; кардиодепрессия.

Для цитирования: Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О. Роль холемии в развитии кардиодепрессии после субтотальной резекции печени у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(1):62-68.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.01.62-68

Для корреспонденции: Ермолаев Павел Александрович, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, e-mail: yermol@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.11.2017

Ermolaev P.A.^{1,2}, Khramykh T.P.², Barskaya L.O.²

The role of cholemia in development of cardiodepression after subtotal liver resection in rats

¹ Omsk Regional Hospital;
Berezovaya Str. 3, Omsk 644012, Russian Federation;

² Omsk State Medical University;
Lenine Str. 12, Omsk 644099, Russian Federation

Aim. To assess the role of cholemia in development of myocardial dysfunction following the subtotal hepatic resection in rats. **Methodology.** Experiments were conducted on 48 white mongrel male rats. Subtotal atypical 80% liver resection was performed on 38 animals using an original method; the control group consisted of 10 intact animals. Total serum concentration of bile acids was measured using the enzymatic colorimetric method in intact animals and on days 1, 3, and 7 after the liver resection. Myocardial contractile function and metabolism were directly evaluated on spontaneously contracting isolated hearts of intact animals. During the heart perfusion with added bile, a set of contractile force and velocity indices was calculated; glucose and lactate concentrations and aspartate aminotransferase activity were measured in the coronary perfusate. **Results.** The total serum content of bile acids was increased in operated animals at all study points. When bile was added to the perfusion solution, the isolated hearts developed bradycardia, decreases in force and speed indices of the contractile function, increased glucose consumption, and release of lactate and aspartate aminotransferase into the coronary perfusate. **Conclusion.** The study showed the importance of cholemia following the subtotal liver resection for the development of functional and metabolic disorders of the myocardium.

Keywords: liver resection; isolated heart; cholemia; cardiodepression.

For citation: Ermolaev P.A., Khramykh T.P., Barskaya L.O. The role of cholemia in development of cardiodepression after subtotal liver resection in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya terapiya. (Patological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(1): 62-68. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.01.62-68

For correspondence: Pavel A. Ermolaev, Candidate of medical Sciences, Cardiovascular surgeon; 3, ul. Berezovaya, Omsk, 644012, Russia; e-mail: yermol@inbox.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Ermolaev P.A., [http:// orcid.org/0000-0001-8733-6102](http://orcid.org/0000-0001-8733-6102)

Received 16.11.2017

Введение

В связи с неуклонным ростом заболеваний, связанных с развитием патологических процессов в печени, и приоритетом хирургических методов их лечения, количество ежегодно выполняемых резекций печени растет во всем мире [1, 2]. Обширные резекции печени составляют в структуре операций на печени от 5 до 21% [3, 4]. Не так давно было введено понятие «предельно большие резекции печени», которые предусматривают удаление до 80% органа в ряде клинических ситуаций [5]. Неудовлетворенность результатами обширных резекций печени определяется высокой частотой послеоперационных осложнений, в том числе жизнеугрожающих, что заставляет исследователей продолжать изучение механизмов развития и течения хирургического стресс-ответа как в клинике, так и в условиях эксперимента.

В проведенных нами ранее экспериментах выявлено развитие недостаточности кровообращения после предельно допустимой резекции печени, а также установлена патогенетическая связь функционально-метаболических нарушений сердца и сосудов после операций, сопровождающихся гипоксией, активацией процессов свободно-радикального окисления и изменениями агрегатного состояния крови [6-10].

Для паренхимы печени характерна тесная связь со судистых и секреторных структур, что предопределяет механическое повреждение желчных протоков при проведении обширных резекций печени с последующим непосредственным попаданием желчи из операционного поля в системный кровоток. Как известно, компоненты желчи обладают высокой биологической активностью и являются важными регуляторами метаболизма, среди которых наибольшей биологической активностью и агрессивностью обладают желчные кислоты.

Цель исследования: оценка роли холемии в генезе миокардиальной дисфункции после субтотальной резекции печени у крыс.

Методика

Эксперименты проведены на 48 беспородных белых крысах-самцах массой 250-270 г в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. Работа одобрена этической комиссией университета. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Крыс наркотизировали диэтиловым эфиром (ОАО «Медхимпром», Россия). 38 животным проводили субтотальную атипичную резекцию печени оригинальным способом, удаляя срединную и левую доли печени (80% от массы органа)¹.

Минимальное достаточное количество экспериментальных животных в группе, необходимое для получения статистически значимых результатов, было рассчитано по формуле F. Lopez-Jimenez и соавт. [11] и составило 8 животных. Животные были разделены на 4 группы. I группа – интактные наркотизированные животные (контроль), n=10; II-IV группы – выжившие после резекции печени животные, исследованные на 1-е (n=10), 3-и (n=10) и 7-е сут (n=10) после операции.

Определение общей концентрации желчных кислот в сыворотке крови проводили энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора реактивов ТВА (Mindray, Германия).

Прямую оценку сократительной функции и метаболизма миокарда интактных животных проводили на спонтанно сокращающихся изолированных сердцах, изолированных от регуляторных влияний организма, по методике E.L. Fallen и соавт. [12]. При использовании этой модели исключается влияние экстракардиальных факторов на сократимость миокарда, и выявляемые нарушения контрактильности миокарда могут быть

¹Барская Л.О., Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Полуэктов В.Л. Способ резекции печени у мелких лабораторных животных. Патент на изобретение № 2601160, РФ; 2016.

обусловлены только повреждением самого сердца. Под эфирным наркозом вскрывали грудную клетку, забирали сердце, помещали его в охлажденный до 2-4 °С раствор Кребса-Хензелейта. После препаровки в полость левого желудочка (ЛЖ) помещали латексный баллончик, соединенный с портативным монитором РМ-8000 (Mindray, Германия). Осуществляли ретроградную перфузию сердец через аорту раствором Кребса-Хензелейта, насыщенным карбогеном, в режиме постоянного давления 70 мм рт. ст. при температуре 37 °С, поддерживаемой ультратермостатом VT-8 (ООО “Термекс-2”, Россия), и рН=7,33-7,36. Через 30 мин нормоксической перфузии, необходимой для стабилизации работы изолированного сердца, записывали кривую давления в левом желудочке (ЛЖ). Для оценки влияния холемии на функцию и метаболизм изолированных сердец проводили перфузию с добавлением желчи интактных крыс в течение 15 мин с последующей 20-минутной реперфузией раствором исходного состава. Общее содержание желчных кислот в желчи принимали равным 20 ммоль/л [13]. Добавление желчи в перфузат проводили из расчета конечной концентрации желчных кислот равной их максимальной концентрации в сыворотке оперированных животных.

В периоды стабилизации, перфузии с добавлением желчи и реперфузии регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), рассчитывали комплекс силовых и скоростных показателей сократимости: систолическое и диастолическое давление (СД и ДД),

скорость сокращения (+dP/dt) и скорость расслабления (-dP/dt) ЛЖ на основании анализа кривой давления. Одновременно с регистрацией давления брали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло, определяли содержание глюкозы (глюкозоксидазным методом), лактата (энзиматическим колориметрическим методом), активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ) – кинетическим методом (оптимизированный УФ тест) с помощью наборов реактивов Human GmbH (Германия). Потребление глюкозы и выделение лактата рассчитывали на 1 кг сухой массы миокарда за 1 мин на 1 мм рт. ст. развиваемого давления. Потерю кардиомиоцитами АсАТ вычисляли на 1 кг сухой массы миокарда за 1 мин.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft). Определение значимости различий в независимых выборках проведено с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me) с нижним (LQ) и верхним (Hq) квартилями. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Субтотальная резекция печени была проведена у 38 животных. Летальность вследствие декомпенсации кровообращения (8 крыс) составила 21%. В ходе ис-

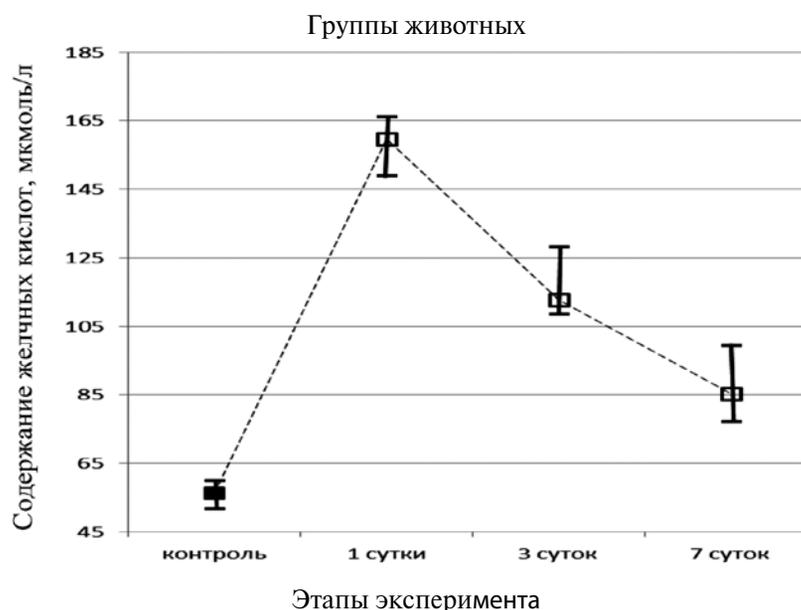


Рис. 1. Изменение общего содержания желчных кислот в сыворотке крови после субтотальной резекции печени, мкмоль/л. Данные представлены как Me [LQ; Hq]. Примечание: - $p < 0,05$ достоверность различий по отношению к контролю.

следования у выживших животных обнаружено статистически значимое повышение общего содержания желчных кислот в сыворотке крови в послеоперационном периоде по сравнению с показателем контрольной группы (рис. 1). Так, через 1 сут после резекции печени уровень общей концентрации желчных кислот был повышен в 2,8 раза, на 3-и сут в 2,0 раза, на 7-е сут в 1,5 раза относительно уровня у интактных животных.

Увеличение общего содержания желчных кислот в сыворотке после резекции печени может быть результатом повреждения желчных протоков, нарушения секреции и оттока желчи, отторжения некротизированных тканей с поверхности среза печени в послеоперационном периоде [14-16], что может при-

водить к попаданию компонентов желчи в системный кровоток.

Далее было изучено влияние желчных кислот на сократительную функцию и метаболизм изолированных сердец интактных животных. Показатели сократительной функции изолированных сердец на этапах эксперимента представлены в таблице. При добавлении желчи в перфузат развивалась брадикардия, статистически значимое снижение силовых и скоростных показателей сократительной функции по сравнению с периодом стабилизации.

Во время реперфузии раствором Кребса-Хензелейта исходного состава ЧСС, силовые и скоростные показатели сократимости изолированных сердец частич-



Рис. 2. Потребление глюкозы и выделение лактата изолированными сердцами интактных крыс при перфузии с желчью, мкмоль/(кг · мин · мм рт. ст.). Данные представлены как Ме [LQ; HQ]. Примечание: □, △, — p<0,05 достоверность различий по отношению к этапу стабилизации.

Таблица

Силовые и скоростные показатели сократительной функции изолированных сердец при добавлении желчи в перфузат, Ме [LQ; HQ].

Показатель	Этапы эксперимента		
	стабилизация	желчь	реперфузия
ЧСС, мин ⁻¹	183,0 [174,7; 191,5]	128,0 [103,0; 141,0]*	144,0 [115,5; 155,7]*
СД, мм рт. ст.	92,0 [85,5; 92,7]	68,0 [59,5; 68,5]*	77,0 [75,5; 80,0]
ДД, мм рт. ст.	4,0 [3,2; 4,0]	10,0 [8,2; 10,7]*	8,0 [6,2; 9,0]*
+dP/dt, мм рт. ст./с	1322,5 [1312,5; 1348,7]	975,0 [936,7; 1001,7]*	1068,0 [1002,7; 1115,7]
-dP/dt, мм рт.ст./с	812,0 [786,0; 877,2]	533,5 [521,0; 557,7]*	648,0 [624,0; 668,0]*

Примечание. * — p<0,05 статистическая значимость различий по отношению к периоду стабилизации.

но восстанавливались, но не достигали исходных значений.

Исследование проб перфузата, прошедшего через коронарное русло, на содержание глюкозы, лактата, активность АсАТ, показало, что перфузия с добавлением желчи статистически значимо увеличивала потребление глюкозы на 45%, выделение в перфузат лактата в 2,3 раза и выход АсАТ на 66% по сравнению с периодом стабилизации (рис. 2). При реперфузии раствором Кребса-Хензелята исходного состава эти показатели частично восстанавливались, но не достигали исходных значений.

В ходе проведенных экспериментов было убедительно показано, что желчь угнетает автоматизм, сократительную функцию и метаболизм миокарда, вызывает повреждение мембран кардиомиоцитов (по данным выхода АсАТ). Увеличение потребления глюкозы на единицу выполняемой функции и накопление лактата в кардиомиоцитах свидетельствуют о развитии гипоксии и вторичной митохондриальной дисфункции [17, 18].

По данным литературы, основным компонентом желчи, обладающим кардиотоксическими и вазоактивными свойствами, являются желчные кислоты [19-22]. Ранее было установлено, что желчные кислоты снижают медленный входящий в клетку ток Na^+ и Ca^{2+} и увеличивают выходящий ток K^+ в кардиомиоцитах, что ведет к снижению продолжительности потенциала действия и перегрузке клеток ионами кальция [23]. Экспериментальные данные также подтверждают, что желчные кислоты нарушают “пейсмекерную” функцию кардиомиоцитов [24]. В миокарде и системной циркуляции желчные кислоты могут взаимодействовать как с рецепторами плазматической мембраны, сопряженными с G-белком, такими как TGR5 и мускариновые рецепторы, так и с ядерными рецепторами, а именно FRX и VDR [25-27]. Результатом такого взаимодействия является отрицательный хронотопный эффект, избыточное поступление Ca^{2+} в клетку, нарушение энергетического метаболизма кардиомиоцитов [28].

Сопоставляя данные литературы с полученными в ходе исследования результатами, мы пришли к заключению, что возможными механизмами действия желчных кислот на миокард после субтотальной резекции печени являются как их влияние на функционирование мембран кардиомиоцитов с развитием ионного дисбаланса и нарушений биоэнергетики миокарда, так и их непосредственное воздействие на мембраны эндотелиоцитов коронарного русла, что реализуется в виде дисфункции эндотелия, проявляющейся преобладанием вазоконстрикции, а в ряде случаев развитием ангиоспазма и последующей ишемии миокарда.

Заключение

Таким образом, после субтотальной резекции печени у крыс выявлено повышение общего содержания желчных кислот в сыворотке крови, наиболее выраженное через 1 сут после операции. В ходе экспериментов на изолированном сердце показана значимая роль холемии, развивающейся после субтотальной резекции печени, в генезе функционально-метаболических нарушений в миокарде, проявляющихся угнетением автоматизма, снижением силы и скорости сокращения, нарушением утилизации глюкозы и повышением проницаемости мембран кардиомиоцитов.

Литература

1. Simons J.P. et al. In-hospital mortality from liver resection for hepatocellular carcinoma: a simple risk score. *Cancer*. 2010; 116, (7): 1733-8.
2. Kanas G.P. et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical epidemiology*. 2012; 4: 283-301.
3. Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З. Практические аспекты современной хирургии печени. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2009; 2: 28-34.
4. Патютко Ю.И. *Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени*. М. Практическая медицина; 2005.
5. Журавлев В.А., Агалаков В.И. Обширные резекции печени при метастатическом раке. *Клиническая хирургия*. 1981; 5: 47-8.
6. Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О. Изменение показателей электрокардиограммы после предельно допустимой резекции печени у крыс. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014; 127(4): 48-52.
7. Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О. Изменения системной гемодинамики после предельно допустимой резекции печени у крыс. *Общая реаниматология*. 2015; 11(1): 14-21.
8. Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О. Свободнорадикальное окисление в миокарде после предельно допустимой резекции печени у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 160(11): 569-71.
9. Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О. Изменение агрегатного состояния крови в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени у крыс. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2015; 4(55): 56-9.
10. Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О. Сократительная функция и метаболизм миокарда в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(2): 63-8.
11. Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A. La interpretacion de los ensayos clinicos negativos. *Rev. Invest. Clin*. 1998; 50: 435-440.
12. Fallen E.L., Elliot W.C., Richard G. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated perfused rat heart. *J. Appl. Physiol*. 1967; 22(4): 836-839.
13. Mendoza M.E., Monte M.J., El-Mir M.Y., Badia M.D., Marin J.J.G. Changes in the pattern of bile acids in the nuclei of rat liver cells

- during hepatocarcinogenesis. *Clinical Science*. 2002; 102: 143–150 (Printed in Great Britain).
14. Гальперин Э.И., Чевокин А.Ю., Игнатюк В.Г., Котовский А.Е. Послеоперационные билиарные осложнения при резекциях печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; 1: 12-7.
 15. Чардаров Н.К., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г. Билиарные осложнения после резекций печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010; 8: 61-8.
 16. Vigano L., Ferrero A., Sgotto E., Tesoriere R.L., Calgario M., Capusotti L. Bile leak after hepatectomy: predictive factors of spontaneous healing. *Am. J. Surg*. 2008; 196 (2): 195-200.
 17. Yan Y., Liu J., Wei C., Li K., Xie W., Wang Y., Cheng H. Bidirectional regulation of Ca²⁺ sparks by mitochondria-derived reactive oxygen species in cardiac myocytes. *Cardiovasc. Res*. 2008; 77 (2): 432-441.
 18. Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V., Joubert F. Bioenergetics of the failing heart *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1813 (7): 1360-1372.
 19. Hylemon P.B., Zhou H., Pandak W.M., Ren S., Gil G., Dent P. Bile acids as regulatory molecules. *J. Lipid. Res*. 2009; 50 (8): 1509–1520.
 20. Desai M.S. Penny D.J. Bile acids induce arrhythmias: old metabolite, new tricks. *Heart*. 2013; 99 (22): 1629-1630.
 21. Khurana S., Raina H., Pappas V., Raufman J.-P., Pallone T.L. Effects of deoxycholyglycine, a conjugated secondary bile acid, on myogenic tone and agonist-induced contraction in rat resistance arteries. *PlosOne*. 2012; 7: Article ID 32006.
 22. Temiz G., Mezili C., Tiftikçioğlu Y.Ö. et al. Evaluation of the effects of bile on the arterial tonus in a rabbit model. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. 2015; 3 (11): Article ID 570.
 23. Gorelik J., Shevchuk A., de Swiet M. et al. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG*. 2004; 111(8): 867–870.
 24. Khurana S., Raufman J.-P., Pallone T.L. Bile acids regulate cardiovascular function. *Clin. Transl. Sci*. 2011; 4 (3): 210-218.
 25. Tishkoff D.X., Nibelink K.A., Holmberg K.H. et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*. 2008; 149 (2): 558–564.
 26. Wang Y.D., Chen W.D., Moore D.D., Huang W. FXR: a metabolic regulator and cell protector. *Cell Res. Nov*. 2008; 18 (11): 1087–1095.
 27. Mathew S., Lund R.J., Chaudhary L.R. et al. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2008; 19 (8): 1509-1519.
 28. Sheikh Abdul Kadir S.H., Miragoli M., Abu-Hayyeh S. et al. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *PLoSOne*. 2010; 5: Article ID 9689.
 4. Patyutko Yu.I. *Surgical treatment of malignant liver tumors*. M.: Prakticheskaya meditsina; 2005. (in Russian)
 5. Zhuravlev V.A., Agalakov V.I. Extensive liver resections with metastatic cancer. *Klinicheskaya hyrurgiya*. 1981; 5: 47-8. (in Russian)
 6. Ermolaev P.A., Khramykh T.P., Barskaya L.O. Changes of parameters of the electrocardiogram after the maximum permissible resection of the liver in rats. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2014; 127(4): 48-52. (in Russian)
 7. Ermolaev P.A., Khramykh T.P., Barskaya L.O. Systemic hemodynamic changes after maximally allowable liver resection in rats. *Obshchaya reanimatologiya*. 2015; 1: 14-21. (in Russian)
 8. Ermolaev P.A., Khramykh T.P., Barskaya L.O. Free radical oxidation in the myocardium after maximum permissible liver resection in rats. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2015; 160 (11): 569-71. (in Russian)
 9. Ermolaev P.A., Khramykh T.P., Barskaya L.O. Change in the aggregate state of blood in the early period after the maximum permissible liver resection in rats. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2015; 4(55): 56-9. (in Russian)
 10. Ermolaev P.A., Khramykh T.P., Barskaya L.O. Contractile function and metabolism of the myocardium in the early period after the maximum permissible liver resection in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2016; 60 (2): 63-68. (in Russian)
 11. Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A. La interpretacion de los ensayos clinicos negativos. *Rev. Invest. Clin*. 1998; 50: 435-440.
 12. Fallen E.L., Elliot W.C., Richard G. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated perfused rat heart. *J. Appl. Physiol*. 1967; 22(4): 836-839.
 13. Mendoza M.E., Monte M.J., El-Mir M.Y., Badia M.D., Marin J.J.G. Changes in the pattern of bile acids in the nuclei of rat liver cells during hepatocarcinogenesis. *Clinical Science*. 2002; 102: 143–150 (Printed in Great Britain).
 14. Galperin E.I., Chevokin A.Yu., Ignatyuk V.G., Kотовский А.Е. Post-operative biliary complications in liver resections. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2011; 1: 12-17. (in Russian)
 15. Chardarov N.K., Bagmet N.N., Skipenko O.G. Biliary complications after liver resections. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2010; 8: 61-68. (in Russian)
 16. Vigano L., Ferrero A., Sgotto E., Tesoriere R.L., Calgario M., Capusotti L. Bile leak after hepatectomy: predictive factors of spontaneous healing. *Am. J. Surg*. 2008; 196 (2): 195-200.
 17. Yan Y., Liu J., Wei C., Li K., Xie W., Wang Y., Cheng H. Bidirectional regulation of Ca²⁺ sparks by mitochondria-derived reactive oxygen species in cardiac myocytes. *Cardiovasc. Res*. 2008; 77 (2): 432-441.
 18. Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V., Joubert F. Bioenergetics of the failing heart *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1813 (7): 1360-1372.
 19. Hylemon P.B., Zhou H., Pandak W.M., Ren S., Gil G., Dent P. Bile acids as regulatory molecules. *J. Lipid. Res*. 2009; 50 (8): 1509–1520.
 20. Desai M.S. Penny D.J. Bile acids induce arrhythmias: old metabolite, new tricks. *Heart*. 2013; 99 (22): 1629-1630.
 21. Khurana S., Raina H., Pappas V., Raufman J.-P., Pallone T.L. Effects of deoxycholyglycine, a conjugated secondary bile acid, on myogenic tone and agonist-induced contraction in rat resistance arteries. *PlosOne*. 2012; 7: Article ID 32006.

References

1. Simons J.P. et al. In-hospital mortality from liver resection for hepatocellular carcinoma: a simple risk score. *Cancer*. 2010; 116, (7): 1733-8.
2. Kanas G.P. et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical epidemiology*. 2012; 4: 283-301.
3. Vishnevskiy V.A., Efanov M.G., Ikramov R.Z. Practical aspects of modern liver surgery. *Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 2: 28-34. (in Russian)

22. Temiz G., Mezili C., Tiftikçioğlu Y.Ö. et al. Evaluation of the effects of bile on the arterial tonus in a rabbit model. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2015; 3 (11): Article ID 570.
23. Gorelik J., Shevchuk A., de Swiet M. et al. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG.* 2004; 111(8): 867–870.
24. Khurana S., Raufman J.-P., Pallone T.L. Bile acids regulate cardiovascular function. *Clin. Transl. Sci.* 2011; 4 (3): 210–218.
25. Tishkoff D.X., Nibbelink K.A., Holmberg K.H. et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology.* 2008; 149 (2): 558–564.
26. Wang Y.D., Chen W.D., Moore D.D., Huang W. FXR: a metabolic regulator and cell protector. *Cell Res. Nov.* 2008; 18 (11): 1087–1095.
27. Mathew S., Lund R.J., Chaudhary L.R. et al. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19 (8): 1509–1519.
28. Sheikh Abdul Kadir S.H., Miragoli M., Abu-Hayyeh S. et al. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *PLoSOne.* 2010; 5: Article ID 9689.

Сведения об авторах:

Ермолаев Павел Александрович, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, ассистент каф. топографической анатомии и оперативной хирургии, e-mail: yermol@inbox.ru;

Храмых Татьяна Петровна, доктор мед. наук, зав. каф. топографической анатомии и оперативной хирургии;

Барская Любовь Олеговна, ассистент каф. топографической анатомии и оперативной хирургии.