

УДК 612.357.6:616.813-005.4-03

**ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ  
ГИСТОФИЗИОЛОГИИ ПЕЧЕНИ  
ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ВЫСОКОГОРЬЕ**

*Ю.Х.-М. Шидаков, Г.И. Горохова, О.В. Волкович, С.С. Сатиев*

Лаборатория экспериментального моделирования патологических процессов планомерно исследует влияние глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии внутренних органов при черепно-мозговой травме и ишемии головного мозга в условиях высокогорья согласно проекту 2.3.3 «Высокогорная травматология: лечение, профилактика» в рамках Программы развития Кыргызско-Российского Славянского университета. В настоящем сообщении изложены результаты исследования ремоделирования гистофизиологии печени в условиях высокогорья у здоровых крыс, крыс с и без ишемии головного мозга и с коррекцией глибенкламидом. Показано негативное действие препарата на изменения в печени крыс с ишемией головного мозга в условиях высокогорья.

*Ключевые слова:* глибенкламид; гистофизиология печени; ишемия головного мозга; высокогорье.

---

**БИЙИК ТООЛУУ ШАРТТА БАШ МЭЭНИН ИШЕМИЯСЫНДА  
БООРДУН ГИСТОФИЗИОЛОГИЯСЫН РЕМОДЕЛДӨӨГӨ  
ГЛИБЕНКЛАМИДДИН ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ**

*Ю.Х.-М. Шидаков, Г.И. Горохова, О.В. Волкович, С.С. Сатиев*

Патологиялык процесстерди эксперименталдык моделдөө лабораториясы Кыргыз-Россия Славян университетинин Өнүктүрүү программасынын алкагында 2.3.3 «Бийик тоолуу травматология: дарылоо, профилактика» долбооруна ылайык бийик тоолуу шартта баш сөөк-мээ жаракатында жана баш мээнин ишемиясында глибенкламиддин ички органдарды ремоделдөөгө тийгизген таасирин пландуу түрдө изилдейт.

Бул макалада бийик тоолуу шартта дени сак келемиштердин жана баш мээнин ишемиясы менен ооруган жана оорубаган жана глибенкламид менен дарыланган келемиштердин боорунун гистофизиологиясын ремоделдөөгө изилдөө жүргүзүүнүн жыйынтыктары баяндалды. Бийик тоолуу шартта баш мээнин ишемиясы менен жабыркаган келемиштердин боорундагы өзгөрүүлөргө препараттын терс таасирин тийгизе тургандыгы көрсөтүлдү.

*Түйүндүү сөздөр:* глибенкламид; боордун гистофизиологиясы; баш мээнин ишемиясы; бийик тоолуу шартта.

## INFLUENCE OF GLIBENCLAMIDE ON THE REMODELING OF HISTOPHYSIOLOGY OF THE LIVER IN THE HEAD ISCHEMIA BRAIN IN HIGH ALTITUDE

*Yu.Kh.-M. Shidakov, G.I. Gorokhova, O.V. Volkovich, S.S. Satiev*

Laboratory for Experimental Modeling of Pathological Processes systematically investigates the effect of glibenclamide on the remodeling of the histophysiology of internal organs during head injury and hypertrophic hypertension in high altitude conditions, according to project 2.3.3. "High-altitude traumatology: treatment, prevention" under the Program Development of the Kyrgyz-Russian Slavic University.

This report presents the results of a study of liver histophysiology remodeling in high altitude conditions in healthy rats, IgM rats without and with glibenclamide correction. The negative effect of the drug on changes in the liver of rats with IHM in high mountains was shown.

**Key words:** glibenclamide; histophysiology of the liver; cerebral ischemia; highlands.

**Введение.** Глибенкламид – представитель второй генерации производных сульфонилмочевины, «золотой стандарт» в терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2). Он применяется с 1969 г. как эффективное средство коррекции гипергликемии при СД2 во многих странах мира и является эталоном для оценки эффективности при поиске новых сахароснижающих препаратов в экспериментальных исследованиях и клинической практике [1–3]. Особенно эффективна для терапии СД2 микронизированная модификация препарата [4]. С 2001 г. препарат проходит экспериментальное и клиническое испытание на предмет нейропротекции при черепно-мозговой травме (ЧМТ) и ишемии головного мозга (ИГМ) [5–7].

Механизм действия глибенкламида обстоятельно изучен на молекулярном уровне [8–10]. Мишенью производных сульфонилмочевины являются АТФ-зависимые калиевые каналы (К-АТФ каналы), которые выполняют роль регулятора потенциала мембраны  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [8, 2].

К-АТФ канал – это гетеро-октамерный комплекс, состоящий из двух типов субъединиц, формирующих калиевый канал Kir6.x и рецептора сульфанилмочевины (SUR). SUR является членом семейства ABC – транспортера с 17 трансмембранными спиральями, составляющих группу из 5 ТМ, двух поворотов из 6 ТМ, большой цитозольной петли. Цитозольная петля рецептора имеет два нуклеотидсвязывающего участка – NBF-1 NBF-2,

специфически комплексирующихся с  $Mg^{2+}$  и АДФ/АТФ. Четыре субъединицы Kir6x образуют пору, связывание АТФ с внутриклеточными доменами приводит к ингибированию канала [8, 9]. Существует несколько изоформ субъединиц как Kir6x (Kir6.1, Kir6.2), так и SUR (SUR 1, SUR 2A, SUR 2B). В большинстве тканей Kir6.2 служит в качестве образующей пору субъединицы, но ассоциирована она различными SUR субъединицами, например, с SUR 1 в поджелудочной железе и мозге, с SUR 2A – в сердце и скелетных мышцах, с SUR 2B – в мозге и гладких мышцах. К-АТФ-канал в гладких мышцах сосудов состоит из Kir6.1 и SUR 2B субъединиц. Вариация состава субъединиц К-АТФ каналов обуславливают различие в метаболической и лекарственной чувствительности различных органов к производным сульфонилмочевины [2, 9, 10].

Производные сульфонилмочевины связываются с SUR 1 субъединицей К-АТФ-каналов, что приводит к их закрытию, повышению внутриклеточных концентраций калия и деполяризации мембраны  $\beta$ -клеток. В ответ на деполяризацию открываются кальциевые каналы, увеличивается концентрация кальция, что стимулирует миграцию и экзоцитоз гранул инсулина [2, 8].

Молекулярные механизмы нейропротекторного эффекта глибенкламида заключаются в том, что SUR 1 помимо К-АТФ-канала ассоциируется с кальций-чувствительными не-селективными катионными каналами (NCCa-АТФ) и формирует SUR 1-NCCa-АТФ-канал.

SUR 1 регулирующий NCCa-АТФ каналы не являются конструктивно экспрессируемыми, количество их увеличивается в ЦНС в условиях эксперимента и травмы [2, 5].

Канал осуществляет транспорт одновалентных катионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ), эквивалентных по размеру радиуса поры 0,41 нм и непроницаемых для  $\text{Ca}^{++}$  и  $\text{Mg}^{++}$ . Открытие канала требует физиологических концентраций кальция на цитоплазматической стороне и блокируется АТФ (эффективная фаза 50 (EC 50) – 0,79 ммоль/л), но не АДФ и АМФ. Основная функция SUR 1-NCCa-АТФ-каналов – это защита от патологического повышения уровня кальция, одного из признаков повреждения ЦНС [2]. Каналы активируются при истощении внутриклеточного АТФ, которое наблюдается при инсульте и травматическом повреждении мозга. Неконтролируемое открытие каналов, в свою очередь, приводит к увеличению поступления натрия и воды в клетку, заканчивается формированием больших пузырьков жидкости, онкотического отека и гибелью клетки. Данный патологический механизм с участием SUR 1-NCCa-АТФ-каналов активируется при большинстве повреждений ЦНС, включая инсульт и травматические повреждения головного и спинного мозга, субарахноидальные кровоизлияния [2, 5, 7].

Глибенкламид блокирует NCCa-АТФ-каналы (EC 50, 48 нмоль/л при pH 7,4) и снижает летальность крыс с ишемическим инсультом с 65 до 24 % по сравнению с контрольной группой [5, 7, 11]. В настоящее время нейропротективный эффект препарата установлен и клиническими испытаниями [12].

В то же время остается открытым вопрос о кардиоваскулярной безопасности производных сульфонилмочевины, в том числе глибенкламида, несмотря на то, что она активно обсуждается, начиная с 70-х гг. прошлого века. По существу, отсутствуют сведения о влиянии глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии кровеносного русла и паренхимы органов на фоне черепно-мозговой травмы и ишемии головного мозга. Хотя известно, что клиника, эффективность лечения и исход зависят не только от тяжести ЧМТ и ИГМ, но и от состояния других органов и систем. Абсолютно не исследована

особенность фармакинетики и фармадинамики глибенкламида на разных горных высотах, хотя имеются данные о своеобразии действия ряда лекарственных средств в горах Памира и Тянь-Шаня [13–16].

Учитывая изложенное, лаборатория экспериментального моделирования патологических процессов КРСУ на протяжении ряда лет исследует влияние глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии кровеносного русла и паренхимы органов при ЧМТ и ИГМ в условиях высокогорья согласно проекту 2.3.3 «Высокогорная травматология: лечение, профилактика осложнений» в рамках Программы развития Кыргызско-Российского Славянского университета

**Целью** настоящего сообщения является изложение результатов исследования влияния глибенкламида на ремоделирование кровеносного русла и паренхимы печени при ишемии головного мозга в условиях высокогорья в лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов (зав. – академик Ю.Х.-М. Шидаков).

**Материал и методы.** Работа выполнена на белых беспородных крысах-самцах весом 200–250 г, которые составили три группы: 1-я – интактные, 2-я – с ИГМ, 3-я – с ИГМ на фоне введения глибенкламида. ИГМ моделировалась двухсторонней окклюзией общих сонных артерий под общим наркозом (калписол 0,6 мг в/м). Глибенкламид вводился в дозе 10 мкг/кг *per os*. Через трое суток животных под наркозом выводили из эксперимента. Суправитально кровеносные сосуды части животных были инъецированы взвесью черной туши в 10%-м растворе нейтрального формалина в соотношении 1:4 с целью последующего изучения ангиоархитектоники и функциональной активности клеток Купфера, другая часть такой манипуляции не подвергалась. У всех животных проводился забор материала, который фиксировался в 10%-м нейтральном формалине, в дальнейшем обезвоживался в спиртах возрастающей концентрации. Готовились парафиновые блоки, а из них гистологические срезы толщиной 5–7 мкм с докраской гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. Просветленные и гистологические

препараты изучены под японским микроскопом Olympus Vx40.

### Результаты

**1. Ремоделирование гистофизиологии печени крыс, транспортированных в высокогорье.** В первые дни пребывания животных в условиях высокогорья под контактным микроскопом наблюдается ускорение кровотока в субкапсулярных сосудах печени. Отмечается повышение объемной скорости кровотока в печени с  $11,5 \pm 2,1$  мл/(мин  $\times$  100 г) в предгорье до  $46,8 \pm 6,4$  мл/(мин  $\times$  100 г) – в высокогорье преимущественно за счет кровотока по печеночной артерии. Это приводит к росту артериализации крови в синусоидальных капиллярах и оксигенации в печеночных венах.

На гистологических препаратах пространственная организация классических, портальных долек и печеночных ацинусов сохранена. Изменения охватывают отдельные детали этих образований. В пределах портальной дольки отмечается расширение печеночной артерии без структурных изменений сосудистой стенки. Портальная вена содержит частично сепарированную кровь без признаков нарушения строения сосудистой стенки. Напротив, стенка желчных протоков слегка отечна, в отдельных экземплярах отмечается десквамация эпителия. Окружность триады выглядит отечной, что снижает четкость очертания границ портальной дольки (рисунок 1).

В классической печеночной дольке наблюдаются широкие синусоидальные капилляры, не всегда заполненные кровью. Это наводит на мысль, что не вся артериальная кровь, поступающая по печеночной артерии, протекает по синусоидам, а через анастомозы вливается в кавальную систему, что устраняет риск развития портальной гипертензии при более четырехкратном увеличении скорости объемного кровотока печени. Особых изменений со стороны печеночных балок и гепатоцитов не отмечается, хотя наблюдается расширение желчных канальцев, расположенных на границе смежных гепатоцитов. Конечные ветви печеночных вен – центральные вены – характеризуются широким просветом, порою с гравитационно расслоенной кровью в просвете. Отмечается

коагуляция плазмы белков с образованием фибриллярных структур (рисунок 2).

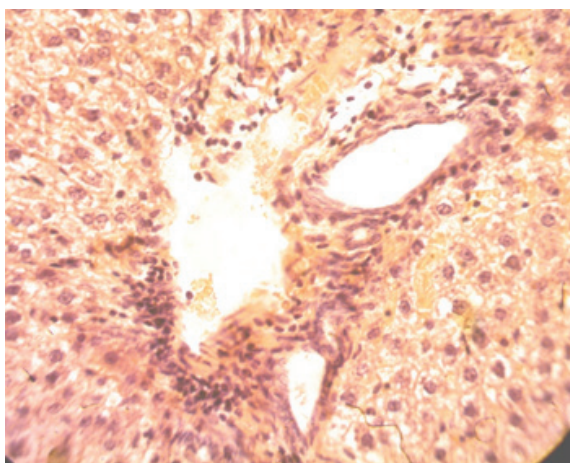


Рисунок (микрофото) 1 – Триада печени в портальной области здоровой крысы, транспортированной в высокогорье. Наблюдается расслоение крови в воротной вене, десквамация эпителия желчных протоков, отечность вокруг триады. Заливка в парафин,  $\times$  400

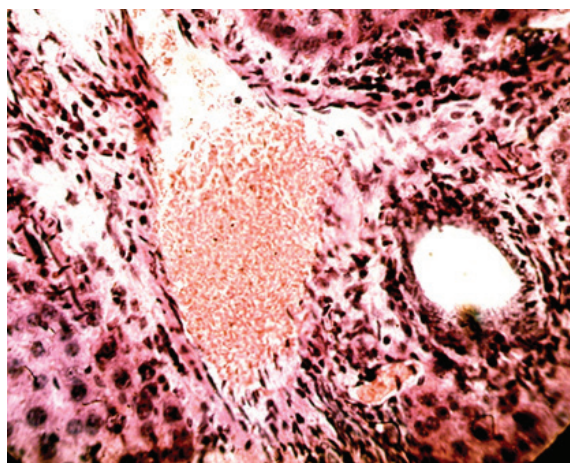


Рисунок (микрофото) 2 – Центральная вена печени здоровой крысы, транспортированной в высокогорье, в просвете которой содержатся фибриллярные структуры. Заливка в парафин,  $\times$  400

Септы, окружающие классические печеночные дольки, выражены более четко, чем наблюдалось в предгорье. Видимо, это связано с утолщением их в результате явления незначительного отека.

Таким образом, ремоделирование гистофизиологии печени здоровых животных не выходит за пределы адаптивно-приспособительного явления и не переходит в разряд патологических изменений.

**2. Ремоделирование гистофизиологии печени крыс при ишемии головного мозга в высокогорье** существенно отличается от данных, полученных у здоровых животных на той же высоте. В портальной области отмечается утолщение стенки печеночной артерии, которое сочетается с нарушением распределения ядер эндотелиоцитов по периметру сосудистой стенки. В воротной вене застой крови сопрягается с адгезией форменных элементов между собой и сосудистой стенкой – в местах десквамации эндотелиального покрова. Желчные протоки часто содержат густую желчь, приставшую к эпителиальным клеткам, частотолком, выступающим в просвет протоков. Вокруг триады отмечается клеточная инфильтрация с явлениями отека (рисунок 3).

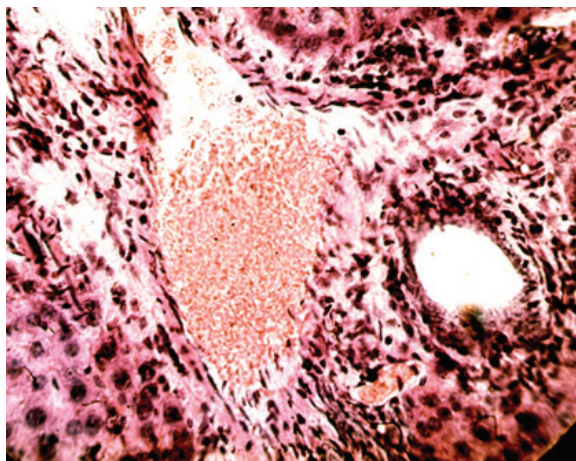


Рисунок (микрофото) 3 – Триада печени крыс с ишемией головного мозга в условиях высокогорья, вокруг которой расположена клеточная гиперфильтрация. Заливка в парафин, × 400

Встречаются участки зернистой дистрофии гепатоцитов, которые увеличены в размерах и содержат мутную цитоплазму, просветленные ядра. Наряду с этим отмечаются вакуоли, наполненные жидкостью, когда гепатоциты приобретают форму светлого шара. В таких участках нарушается архитектура классической печеночной дольки.

Синусоидальные капилляры отличаются широким просветом, застоем крови (рисунок 4).

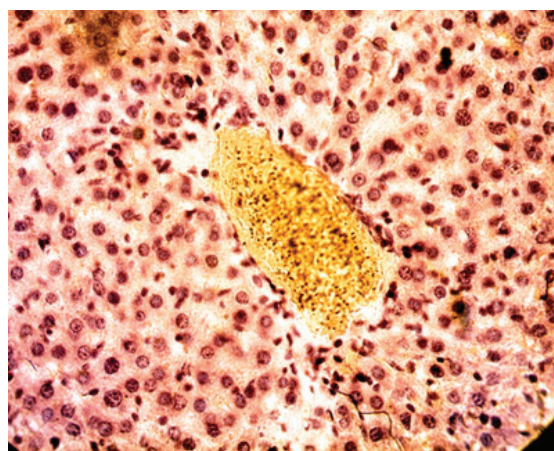


Рисунок (микрофото) 4 – Центральная вена печени с застоем крови, зернистая дистрофия гепатоцитов. Заливка в парафин, × 400

**3. Влияние глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии печени крыс при ишемии головного мозга в высокогорье.**

В отличие от наших предыдущих сообщений [17] о позитивной роли глибенкламида в ремоделировании гистофизиологии ряда органов при ишемии головного мозга в условиях высокогорья по отношению к печени этого сказать нельзя. Напротив, под действием глибенкламида изменения в печени при ишемии головного мозга в высокогорье усугубляются. В первую очередь это касается конечных ветвей портального русла печени, где отмечаются выраженные сосудистые, внутри- и внесосудистые нарушения.

Сосудистая стенка становится гомогенной, атоничной, ацидофильной, что сочетается с картиной венозной гиперемии. Нарушается гемореология, о чем свидетельствуют гравитационное расслоение и сепарация крови на форменные элементы и плазму. Форменные элементы часто образуют монетные столбики и агрегаты разной формы и величины, которые тинкториально отличаются выраженной ацидофилией. Положение осложняется формированием сгустков плазмы, пристающих своими фибрилляторными структурами к сосудистой стенке. Отмечается паравазальная клеточная инфильтрация, пропитывающая стенки кровеносных сосудов, желчных протоков и прилежащую к портальной области печеночную паренхиму (рисунок 5).

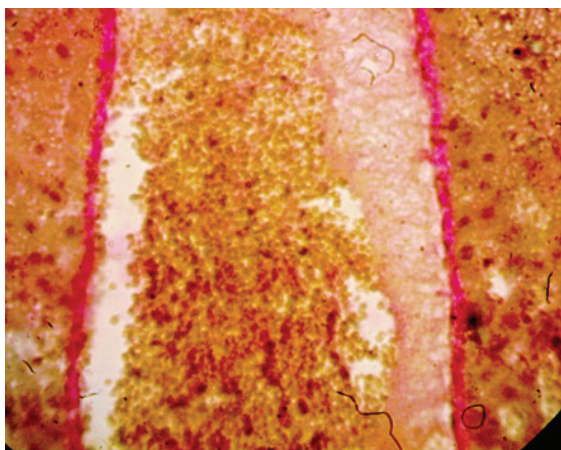


Рисунок (микрофото) 5 – Портальная вена печени крыс при сочетании ишемии головного мозга с применением глибенкламида. Отмечается ацидофилия сосудистой стенки, плазмы крови и гепатоцитов. Заливка в парафин, × 400

Конечные ветви печеночных артерий спазмируются, просвет их суживается, стенка утолщается. Стенка желчных протоков выглядит рыхлой, отечной, в просвете содержится оптически плотное вещество, видимо, желчь.

Пограничная пластинка, отделяющая портальную дольку (область) от прилежащей паренхимы печени часто не обнаруживается. Печеночные трабекулы, состоящие из тяжелой гепатоцитов и синусоидальные капилляры, дезорганизируются, их радиальное расположение нарушается. В результате этого границы между классическими печеночными дольками стираются. Многие гепатоциты приобретают грубую зернистость, увеличиваются в размерах, становятся мутными. Наряду с этим встречаются совершенно светлые экземпляры с оптически пустой цитоплазмой. Иначе говоря, наблюдается картина сочетания зернистой и гидропической дистрофии паренхимы печени (рисунок 6).

В отличие от данных опытов с ишемией головного мозга в предгорье и высокогорье без применения глибенкламида, в обсуждаемой серии опытов, встречаются очаги паренхиматозных кровоизлияний (рисунок 7). По соседству с ними располагаются гепатоциты с признаками жировой дистрофии, а также кровеносные сосуды с тромбами в просвете.

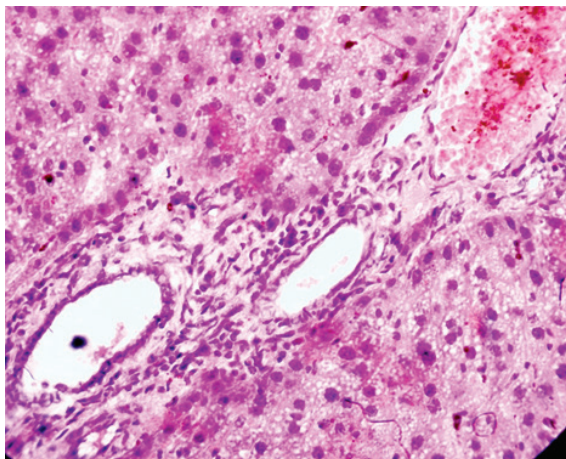


Рисунок (микрофото) 6 – Полиморфноклеточная инфильтрация вокруг триады печени, сочетание зернистой и гидропической дистрофии гепатоцитов, нарушение границ между классическими печеночными дольками. Заливка в парафин, × 400

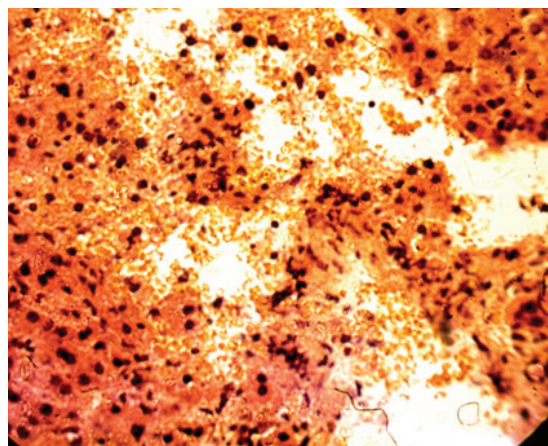


Рисунок (микрофото) 7 – Очаги паренхиматозных кровоизлияний печени. Заливка в парафин, × 400

**Обсуждение.** Не все положения, изложенные в этом разделе работы, по ряду причин претендуют не столько на утверждение, сколько на предположение возможного. Так, более 4-кратное нарастание объемной скорости кровотока в печени здоровых животных в условиях высокогорья можно считать детерминированным с повышением кровотока по печеночным артериям, ибо суммарный кровоток в органах, от которых берет свое начало воротная вена, повышается всего лишь

1,8 раза. Интерпретировать патофизиологическое значение нарастания объемной скорости кровотока в печени за счет артериального русла – задача не из легких. Можно сослаться на К. Бернара, который писал: “Не следует думать, что вся кровь, которая прошла через орган, ... служила для его функций; только одна часть выполняла это, другая же прошла не изменившись: она служила только для поддержания механизма кровообращения”. Вполне возможно, что усиление кровотока в печени за счет артериального русла служило не столько печени, сколько, проходя по внутренним анастомозам из печеночной системы в кавальную, поддерживала механизмы центрального кровообращения. При этом, конечно, нельзя исключить передачу энергии от высокоэнергетического артериального кровотока к энергоемкому венозному потоку, что облегчает возврат крови по печеночным венам в каудальную полую вену и к сердцу. Вполне возможно благотворное влияние артериализации крови в синусоидальных капиллярах на структуру и функцию гепатоцитов в условиях высокогорной гипоксической гипоксии. При централизации крови в высокогорье, когда в печени усиливается рециркуляция венозной крови, повышение кровотока по печеночным артериям снижает риск развития портальной гипертензии.

При этом остается открытым вопрос о синтезе NO эндотелиальной выстилкой сосудистого русла печени, о состоянии K-ATФ-каналов в гладких мышцах, состоящих из Kir6.1 и SUR 2B, когда животные подверглись сочетанному воздействию стресса, связанного с их транспортировкой, и высокогорной гипоксической гипоксией. Без этого однозначно интерпретировать данные в обсуждаемой, тем более в последующих сериях опытов, сложно.

Тем не менее нарушение топографии ядер эндотелиоцитов и утолщение стенки внутриорганных ветвей печеночной артерии дает основание предполагать, что высвобождение кальция при этом вызывает сокращение гладкомышечных клеток, утолщение меди сосудистой стенки. Десквамация эндотелиального покрова внутренних ветвей воротной вены сопровождается разбалансированием выделения эндотелиоцитами факторов, контролирующих

про- и антикоагулянты, что приводит к адгезии форменных элементов между собой и сосудистой стенкой. Не исключено подавление синтеза в печени гепариноподобных ингибиторов роста и стимуляции эндотелиальных факторов роста, что способствует пролиферации гладкомышечных клеток кровеносных сосудов печени при ишемии головного мозга в условиях высокогорья. Явления зернистой дистрофии гепатоцитов могут быть детерминированы сочетанным действием высокогорной гипоксической гипоксии с циркуляторной в результате нарушения кровотока в синусоидальном капилляре.

Выше было отмечено, что под действием глибенкламида изменения в печени при ишемии головного мозга в условиях высокогорья усугубляются, тогда как в других органах наблюдается позитивное действие препарата. Дело в том, что подъем животных на перевал Туя-Ашуу уже сам по себе стимулирует секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы [18]. Применение глибенкламида на этом фоне приводит к гиперинсулиемии и разбалансированию цикла “глюкоза – свободные жирные кислоты”, что является одним из факторов развития неалкогольной жировой болезни печени [19, 20]. В этих условиях возникает опасность избыточного транспорта глюкозы в клетки с последующим нарушением интерцеллюлярного метаболизма. Во избежание такой картины наступает инсулин-резистентность, что сопровождается повреждением эндотелиального покрова кровеносных сосудов печени и нарушением синтеза NO. Снижение регуляторной роли NO сопрягается спазмом внутриорганных ветвей печеночной артерии, нарушением гемореологии и коагуляционной функции крови.

Снижение антитромбиновых свойств печени выступает дополнительным фактором, способствующим патогенному ремоделированию микроциркуляторного русла печени. В результате действия вышеизложенного комплекса раздражающих факторов, развиваются явления зернистой, гидropической и жировой дистрофии. Повреждение гепатоцитов нарушает их желчсинтезирующую функцию с последующим развитием холестаза.

**Литература**

1. Дедов И.И. Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика / И.И. Дедов, М.В. Шестаков. М., 2011. 801 с.
2. Чепляева Н.И. Глибенкламид: доказанные факты, перспективы, дискуссии / Н.И. Чепляева // Проблемы эндокринологии. 2013. № 3. С. 57–62.
3. Аметов А.С. Возможности клинического применения глибенкламида в XXI в. / А.С. Аметов, Л.В. Кондратьева // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 4. С. 33–48.
4. Карпов О.И. Микронизированный глибенкламид – модификация лекарственной формы и кинетики, нацеленная на результат / О.И. Карпов // РМЖ. 2006. № 26. С. 3–6.
5. Simard J.M., Woo S.K., Bhatta Y. Drug acting on SUR 1 to treat CNS ischemia and trauma // *Curr Opin Pharmacol*. 2008. V. 8. № 1. P. 42–49.
6. Simard J.M., Yurovsky V., Tsybalyuk N. et al. Protective Effect of Delayed Treatment With Low-Dose Glibenclamide in Three Models of Ischemic stroke // *Stroke*. 2009. Vol. 40. № 2. P. 604–609.
7. Simard J.M., Woo S.K., Schwarzbauer G.T., Gerzanich V. Sulfonylurea receptors in central nervous system injury: a focused review // *J. Cerebral Blood Flow Metabolism*: a focused review. *J. Cerebral Blood Flow Metabol*. 2012. V. 32. P. 1699–1717.
8. Seino S., Shibasaki T., Minami K. Pancreatic beta-cell signaling: toward better understanding of diabetes and its treatment // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2010. V. 86. № 6. P. 563–577.
9. Proks P., Reimann F., Green N., Gribl F., Ashcroft F. Sulfonylurea Stimulation of insulin Secretion // *Diabetes*. 2002; 51: Suppl 3: S, 368–376.
10. Ceribele F.M., Tucker S.J., Sttino S., Ascroft F.M. Tissue specified of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and beta-cell K(ATP) channels // *Diabetes*. 1998. V. 47. № 9. P. 1412–1418.
11. Chen M., Dong Y., Simard J.M. Functional coupling between sulfonylurea receptor type 1 and a nonselective cation channel in reactive astrocytes from adult rat brain // *J. Neurosci*. 2003. Vol. 23. P. 8568–8577.
12. Kunte H., Schmidt S., Eliasziw V. Sulfonylureas improve outcome in patients with Type 2 diabetes and acute ischemic stroke // *Stroke*. 2007. Vol. 38. P. 2526–2530.
13. Bell D.S.H. Do sulfonylurea drugs increase the of cardiac events // *CMAJ*. 2006. V. 174. № 2. P. 185–186.
14. O'Rourke B. Myocardial KATP Channels in Preconditioning // *Circulat Res*. 2000. № 87. P. 845–855.
15. Нарбеков О.Н. Высокогорное легочное сердце / О.Н. Нарбеков, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: Кыргызстан, 1991. 240 с.
16. Нарбеков О.Н. Высокогорная легочная гипертензия / О.Н. Нарбеков, Т.С. Мейманалиев, Ю.Х.-М. Шидаков. Бишкек: Шам, 1996. 266 с.
17. Шидаков Ю.Х.-М. Влияние глибенкламида на ремоделирование легких на фоне гипоксии головного мозга в высокогорье / Ю.Х.-М. Шидаков, Г.И. Горохова, О.В. Волкович, С.С. Сатиев // *Вестник КРСУ*. 2019. Т. 19. № 5. С. 121–126.
18. Гринько Л.Г. Морфология печени в условиях высокогорья / Л.Г. Гринько. Фрунзе: Илим, 1989. 228 с.
19. Подымова С.Д. Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни / С.Д. Подымова // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009. № 4. С. 4–12.
20. Кособян Е.П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е.П. Кособян, О.М. Смирнова // *Сахарный диабет. Диагностика, контроль и лечение*. 2010. № 1. С. 55–63.