

УДК 577.352.465

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ТАНИНОВ ГЕКСАГАЛЛОИЛ-ГЛЮКОЗЫ И ГЕПТАГАЛЛОИЛ-ГЛЮКОЗЫ

¹Абдулхакова Г.В., ¹Комилов Э.Ж., ¹Асраров М.И.,
¹Эргашев Н.А., ²Махмудов Р.Р.

¹Институт биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана
имени Мирзо Улугбека, Ташкент, e-mail: nazira.2713@mail.ru;

²Институт биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент

Цель исследования – экспериментальное изучение терапевтического действия гидролизующихся танинов, активности ферментов аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также митохондриальной дисфункции при токсическом гепатите, вызванном четыреххлористым углеродом. В качестве дубильных веществ использовались гексагаллоилглюкоза и гептагаллоилглюкоза, выделенные из листьев *Pistacia vera* L., представителя семейства Anacardiaceae. Исследования включали подкожное введение 50% раствора четыреххлористого углерода, смешанного с оливковым маслом в соотношении 1:1, в дозе 0,5 мл/кг в сутки в течение трех дней. Опыты проводились на шести группах, а именно: группа I – интактные, группа II – токсический гепатит, группа III – токсический гепатит + гексагаллоилглюкоза (10 мг/кг), группа IV – токсический гепатит + гексагаллоилглюкоза (30 мг/кг), группа V – токсический гепатит + гептагаллоилглюкоза (10 мг/кг), группа VI – токсический гепатит + гептагаллоилглюкоза (30 мг/кг). В ходе экспериментов определяли активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также функциональные показатели митохондрий печени (состояние неспецифических Ca^{2+} -зависимых, активность аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов). При проведении фармакотерапии гексагаллоилглюкозой и гептагаллоилглюкозой отмечено снижение активности ферментов аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы по отношению к токсическому гепатиту. Кроме того, было показано, что танины ингибируют открытие переходной поры проницаемости в митохондриях печени крыс, отравленных четыреххлористым углеродом. В условиях интоксикации наблюдалось снижение активности АТФ-зависимых K-каналов митохондрий печени крыс, однако гексагаллоилглюкозные и гептагаллоилглюкозные танины проявили активность, приводящую к стабилизации АТФ-зависимых калиевых каналов.

Ключевые слова: танины, токсический гепатит, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, митохондрии печени, аденозинтрифосфат-зависимый калиевый канал, митохондриальная проницаемость, переходная пора

HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF HEXAGALLOYL-GLUCOSE AND HEPTAGALLOYL-GLUCOSE TANNINS

¹Abdulkhakova G.V., ¹Komilov E.Zh., ¹Asrarov M.I.,
¹Ergashev N.A., ²Makhmudov R.R.

¹Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan
named after Mirzo Ulugbek, Tashkent, e-mail: nazira.2713@mail.ru;

²Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

The study aims to experimentally investigate the therapeutic effect of hydrolyzable tannins, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase enzyme activity, and mitochondrial dysfunction in toxic hepatitis caused by carbon tetrachloride. Hexagalloylglucose and heptagalloylglucose isolated from the leaves of *Pistacia vera* L., a representative of the Anacardiaceae family, were used as tannins. The studies included subcutaneous administration of a 50% carbon tetrachloride solution mixed with olive oil in a 1:1 ratio at a dose of 0.5 ml/kg per day for three days. The experiments were conducted on 6 groups, namely: group I – intact, group II – toxic hepatitis, group III – toxic hepatitis + hexagalloyl glucose (10 mg/kg), group IV – toxic hepatitis + hexagalloyl glucose (30 mg/kg), group V – toxic hepatitis + heptagalloyl glucose (10 mg/kg), group VI – toxic hepatitis + heptagalloyl glucose (30 mg/kg). During the experiments, the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, as well as the functional indices of liver mitochondria (the state of nonspecific Ca^{2+} -dependent pores, the activity of adenosine triphosphate-dependent potassium channels) were determined. During pharmacotherapy with hexagalloyl glucose and heptagalloyl glucose, a decrease in the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase enzymes with toxic hepatitis was noted. In addition, it was shown that tannins inhibit the opening of the permeability transition pore in the liver mitochondria of rats poisoned with carbon tetrachloride. Under intoxication conditions, a decrease in the activity of ATP-dependent K-channels in the liver of rats was observed, but hexagalloyl glucose and heptagalloyl glucose tannins showed activity leading to stabilisation of ATP-dependent potassium channels.

Keywords: tanins, toxic hepatitis, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, liver mitochondria, adenosine triphosphate-dependent potassium channel, mitochondrial permeability, transition pore

Введение

Тетрахлорметан (CCl_4) образует гепатотоксичные метаболиты с участием фермента CYP2E1, что приводит к развитию

как острых, так и хронических заболеваний печени [1]. В последнее время для изучения гепатопротекторных свойств часто используют растительные дубильные вещества

в условиях токсического гепатита (ТГ). Показано, что среди биологически активных веществ танины обладают высокой гепатопротекторной активностью [2]. Обычно при гепатитах, особенно при ТГ, определяют и изучают количество ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови [3], поскольку повышение этих ферментов является основным признаком гепатита. В некоторых литературных источниках сообщается, что в условиях ТГ активности неспецифической Ca^{2+} -зависимой поры (mitochondrial permeability transition pore – mPTP) и АТФ-зависимого калиевого канала (миток_{АТФ}-канал) [4; 5], локализованные во внутренней мембране митохондрий печени, сильно изменяются.

Цель исследования – изучить влияние гидролизуемых танинов растения *Pistacia vera* L. на активность ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крови, а также на состояние mPTP и миток_{АТФ}-канала митохондрий печени крыс.

Материалы и методы исследования

Гексагаллоил-глюкоза (ГексаГГ) и гептагаллоил-глюкоза (ГептаГГ), которые относятся к группе гидролизуемых танинов, были выделены из листьев *Pistacia vera* L., их чистота составила более 90%.

У экспериментальных животных ТГ вызывали с использованием небольших модификаций метода Е.С. Шилкиной [6]. При этом ТГ у экспериментальных животных вызывали путем подкожного введения в брюшную полость 0,5 мл/кг раствора CCl_4 один раз в сутки в течение трех дней, а не один раз в четыре дня как у Е.С. Шилкиной. Исследования проводились в шести группах, а именно:

- группа I – интактный контроль,
- группа II – ТГ-контроль,
- группа III – ТГ + ГексаГГ (10 мг/кг),
- группа IV – ТГ + ГексаГГ (30 мг/кг),
- группа V – ТГ + ГептаГГ (10 мг/кг)
- и группа VI – ТГ + ГептаГГ (30 мг/кг).

Также проводилась фармакокоррекция ТГ у животных путем перорального введения танинов в течение восьми дней. Все процедуры, проводимые с животными, соответствуют требованиям Декларации Совета Европейского союза 86/609/ЕЕС и протокола по биоэтике Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана с № BRC/IBB-N44/2024/75-1. Лабораторные животные, использованные в исследованиях, были утилизированы службой биологической утилизации отходов.

Исследование проводили на белых беспородных крысах массой 180–200 г. Мито-

хондрии из печени крыс выделяли по методу дифференциального центрифугирования [7]. Среда выделения содержала 250 мМ сахарозу, 1 мМ ЭДТА, 10 мМ трис-НСl, pH 7,4. На первом этапе центрифугирование проводили на угловом роторе в центрифуге РС-6МЦ при скорости 1500 об/мин в течение 7–8 мин. На втором этапе центрифугирование проводили в течение 15 мин при скорости 6000 об/мин. Митохондрии суспендировали в среде выделения без ЭДТА в соотношении 10:1. Во время эксперимента суспензия митохондрий хранилась в ледяной бане. Белок определяли по методу биурета с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта.

Уровни АСТ и АЛТ в сыворотке крови определяли с помощью тест-набора Cypress Diagnostica (Бельгия) с целью оценки гепатопротекторной активности у крыс с экспериментальной моделью ТГ, получавших танины. У животных брали кровь, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 12 мин, отделяли сыворотку крови и исследовали биохимические показатели [3].

Анализ состояния mPTP проводился с помощью оценки скорости Ca^{2+} -зависимого набухания митохондрий путем регистрации светорассеяния митохондриальной суспензии при 540 нм [8]. Инкубационная среда следующая: сахароза – 200 ммоль, KH_2PO_4 – 1 ммоль, сукцинат – 5 ммоль, ЭДТА – 20 мкмоль, HEPES – 20 ммоль, трис-НСl – 20 ммоль, ротенон – 2 мкмоль, pH – 7,2 и белок митохондрий 0,3 – 0,4 мг/мл.

Активность миток_{АТФ}-канала в митохондриях измеряли по динамике изменения оптической плотности на длине волны 540 нм. Содержание белка митохондрий в среде составило 0,3–0,4 мг/мл. Инкубационная среда была следующей: 125 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 5 мМ сукцинат, 1 мМ MgCl_2 , 2,5 мМ K_2HPO_4 , 2,5 мМ KH_2PO_4 , 0,005 мМ ротенон и 0,001 мМ олигомицин, pH 7,4.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Origin 6.1 с вычислением средней арифметической величины (M), стандартной ошибки (m) и показателя достоверности (p) с использованием t-теста Стьюдента. Величину $p < 0,05$ рассматривали как показатель статистически значимых различий.

Результаты исследования и их обсуждение

Дисфункция митохондрий является одним из основных механизмов, приводящих к патологии печени.

В условиях ТГ цитохромы CYP2E1, CYPB1, CYP32, а также CYP3A превра-

щают CCl_4 в трихлорметильный радикал CCl_3^* . Этот радикал реагирует с кислородом, образуя трихлорметилпероксирадикал CCl_3OO^* , который атакует и расщепляет полиненасыщенные жирные кислоты, инициируя цепную реакцию перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9]. Известно, что в условиях ТГ в организме развиваются основные патогенные механизмы, вызывающие функциональные и органические изменения в печени: воспаление, дисфункция цитохрома P450 и окислительный стресс [10]. Также было показано, что ТГ вызывает увеличение количества H_2O_2 и МДА в митохондриях, уменьшая количество глутатиона и активность Мп-СОД [11].

Известно, что при заболеваниях ТГ повышается активность ферментов АЛТ и АСТ в крови. По полученным результатам представлены экспериментальные данные по влиянию дубильных веществ ГексаГГ и ГептаГГ на активность ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крови крыс с ТГ (таблица).

При коррекции ТГ исследуемыми танинами наблюдалось значительное снижение активностей сывороточных ферментов крови АЛТ и АСТ.

В экспериментах активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови интактных крыс (группа I) составила $32,6 \pm 1,5$ и $44,6 \pm 1,1$ ед/мл. У лабораторных животных с ТГ (группа II) активность АЛТ составила $126,2 \pm 4,7$ ед/мл, а АСТ – $142,6 \pm 4,3$ ед/мл. У животных с ТГ активность ферментов АЛТ и АСТ увеличилась в 3,9 и 3,2 раза соответственно по сравнению с интактной группой. У лабораторных животных III группы активность АЛТ в сыворотке крови составила $90,3 \pm 3$ ед/мл, что в 1,4 раза ниже, а уровень АСТ – $97,5 \pm 2,4$ ед/мл, что в 1,5 раза ниже, чем у животных II группы. В IV группе активность АЛТ составила $62,5 \pm 4$ ед/мл, то есть снизилась в 2 раза, а уровень АСТ составил $75,3 \pm 1,1$ ед/мл, снизился в 1,9 раза. В последующих экспериментах определялась

активность АЛТ и АСТ в крови V и VI групп лабораторных животных. У животных V группы активность АЛТ составила $88,4 \pm 1,6$ ед/мл, что в 1,4 раза ниже, чем в II группе, а уровень АСТ – $96,7 \pm 1,5$ ед/мл, что в 1,5 раза ниже. У животных VI группы обнаружилось, что активность АЛТ составила $55,1 \pm 1,4$ ед/мл, снизилась в 2,3 раза, а активность АСТ снизилась в 1,7 раза ($82,5 \pm 2,5$ ед/мл).

Таким образом, танины ГексаГГ и ГептаГГ, выделенные из *Pistacia vera* L., снижают активность ферментов АЛТ и АСТ в крови экспериментальных животных с ТГ.

В последующих экспериментах было изучено состояние РТР митохондрий печени крыс в условиях ТГ и фармакотерапии с танинами (рис. 1).

В условиях ТГ было обнаружено резкое увеличение проницаемости РТР в митохондриях печени. Это патологическое состояние, которое приводит к образованию АФК и усилению процесса ЛПО в мембранах митохондрий. В условиях ТГ танины ГексаГГ и ГептаГГ в дозах 10 и 30 мг/кг корректировали дисфункцию митохондрий печени. Согласно этим исследованиям, у животных III группы открытие РТР митохондрий печени ингибировалось на $9,2 \pm 1,9\%$, у животных IV группы – на $32,9 \pm 2,4\%$, у животных V группы – на $27,8 \pm 3,7\%$ и у VI группы животных – на $51,9 \pm 5,2\%$. Это свидетельствует о том, что танины ГексаГГ и ГептаГГ ингибируют открытие РТР митохондрий и корректируют нарушения митохондриальной функции в условиях ТГ.

Из результатов эксперимента можно понять, что увеличение отека митохондрий при патологических состояниях напрямую связано с переходом РТР в открытое состояние. Таким образом, танины ГексаГГ и ГептаГГ могут ингибировать проницаемость РТР в митохондриях печени в условиях ТГ, тем самым переводя мРТР в закрытое состояние.

Влияние ГексаГГ и ГептаГГ на активность ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крови крыс в модели ТГ (Ед/мл)
(* – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; $n = 5$)

№	Группы	АЛТ (Ед/мл)	АСТ (Ед/мл)
1	I группа – интактный контроль	$32,6 \pm 1,5$	$44,6 \pm 1,1$
2	II группа – ТГ-контроль	$126,2 \pm 4,7^{***}$	$142,6 \pm 4,3^{***}$
3	III группа – ТГ + ГексаГГ (10 мг/кг)	$90,3 \pm 3^{***}$	$97,5 \pm 2,4^{**}$
4	IV группа – ТГ + ГексаГГ (30 мг/кг)	$62,5 \pm 4^{***}$	$75,3 \pm 1,1^{***}$
5	V группа – ТГ + ГептаГГ (10 мг/кг)	$88,4 \pm 1,6^{***}$	$96,7 \pm 1,5^{**}$
6	VI группа – ТГ + ГептаГГ (30 мг/кг)	$55,1 \pm 1,4^{***}$	$82,5 \pm 2,5^{***}$

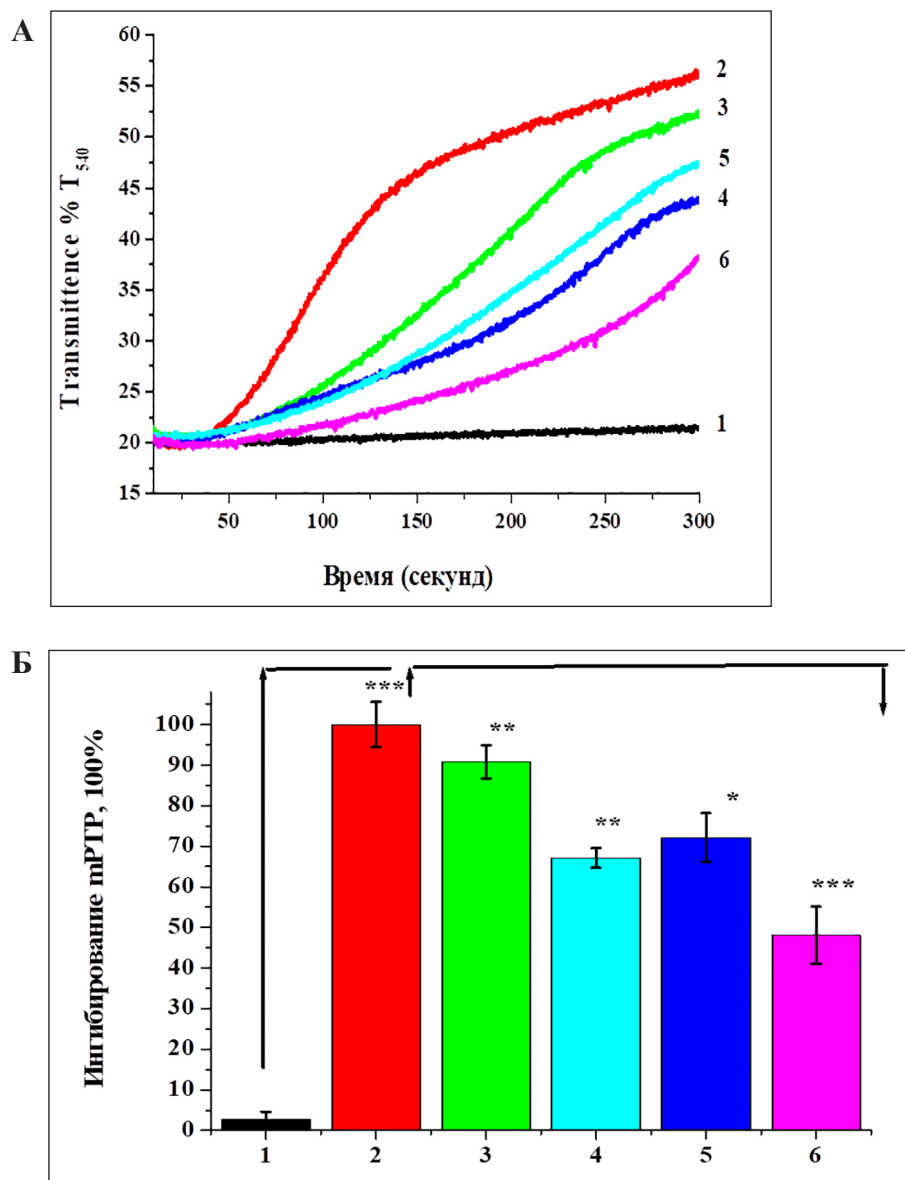


Рис. 1. Влияние танинов ГексаГГ и ГептаГГ на состояние РТР митохондрий печени при ТГ:

А – оригинальная запись; Б – статистически обработанные данные:

1) интактный контроль; 2) ТГ – контроль; 3) ТГ + ГексаГГ (10 мг/кг);

4) ТГ + ГексаГГ (30 мг/кг); 5) ТГ + ГептаГГ (10 мг/кг); 6) ТГ + ГептаГГ (30 мг/кг)

(* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; $n = 5$)

Таким образом, танины ГексаГГ и ГептаГГ оказывают стабилизирующее действие на мембрану митохондрий печени крыс при ТГ и ингибируют открытие РТР, что дает возможность использовать их в гепатопротекторных целях. Также полученные результаты, а именно коррекция нарушений проницаемости mPTP при интоксикации с CCl_4 с растительными танинами, открывают новые молекулярные аспекты создания эффективных гепатопротекторов. Потому что митохондриальная РТР

играет важную роль в физиологических и патологических процессах клеток. Проницаемость митохондрий переходит в высокопроницаемое состояние при различных патологиях, включая ТГ. При остром отравлении печени CCl_4 также развиваются некроз, апоптоз, окислительный стресс и воспаление, приводящие к печеночной недостаточности [12].

В последующих экспериментах *in vivo* также была исследована активность K_{ATP} каналов в митохондриях печени (рис. 2).

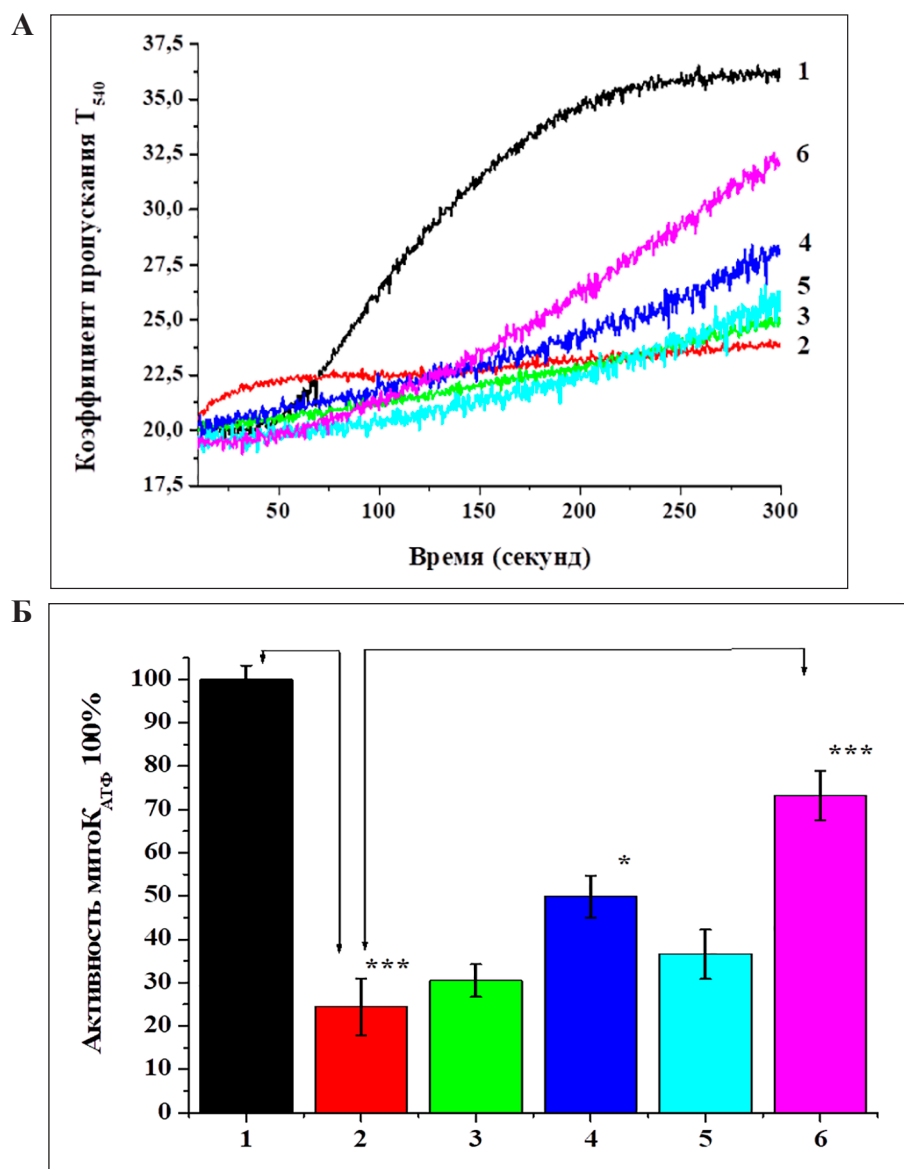


Рис. 2. Влияние ГексаГГ и ГептаГГ на миток K_{ATP} -канал митохондрий печени крыс при ТГ:

А – оригинальная запись; Б – статистически обработанные данные:

1) интактный контроль; 2) ТГ – контроль; 3) ТГ + ГексаГГ (10 мг/кг);

4) ТГ + ГексаГГ (30 мг/кг); 5) ТГ + ГептаГГ (10 мг/кг); 6) ТГ + ГептаГГ (30 мг/кг)

(* – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$; $n = 5$)

Полученные результаты показали, что в условиях патологии (II группа) митохондрии печени крыс набухали незначительно, что свидетельствует об ингибировании активности проницаемости печени крыс в условиях интоксикации. При этом ингибирование активности проницаемости митохондрии печени составило $75,6 \pm 6,5\%$, по сравнению с животными I группы.

Проницаемость мембран митохондрий в печени крыс, получавших танины при ТГ, была выше, чем митохондрии печени крыс II группы. Так, доза 10 мг/кг танина ГексаГГ

увеличивала проницаемость на $8,1 \pm 3,7\%$, а доза 30 мг/кг – на $33,6 \pm 4,9\%$ по сравнению с крысами с ТГ. Дозы танина ГептаГГ 10 мг/кг и 30 мг/кг увеличивали проницаемость у крыс группы с ТГ на $16,3 \pm 5,7\%$ и $64,6 \pm 5,6\%$ соответственно. Это означает, что ГептаГГ действует на мембраны митохондрии более активно, чем ГексаГГ.

Таким образом, в результате интоксикации организма с CCl_4 лабораторных животных открываются поры перехода проницаемости митохондрий. Длительное открытие mPTP приводит к гибели клетки. Однако

имеются данные об ингибировании mPTP путем открытия митоK_{ATP}-канала [13]. МитоK_{ATP}-канал, расположенный во внутренней митохондриальной мембране, блокирует открытие mPTP, защищая клетку от гибели. В результате нарушение потока ионов через внешнюю и внутреннюю мембраны может привести к изменению окислительно-восстановительного состояния, мембранного потенциала и снижению биоэнергетической эффективности [14].

Заключение

После лечения ГексаГГ и ГептаГГ в дозах 10 и 30 мг/кг в условиях ТГ активность АЛТ и АСТ в крови сравнивали с показателями ТГ группы II. Согласно полученным результатам, активность АЛТ была снижена у животных VI группы, а активность АСТ – у животных IV группы, демонстрируя активность, близкую к таковой у животных I группы.

ГексаГГ и ГептаГГ при пероральном введении в дозе 30 мг/кг массы тела ингибировали переход митохондриальной проницаемости в печени крыс. Среди исследованных танинов было обнаружено, что группа VI способна стабилизировать митохондриальную мембрану.

В митохондриях печени крыс в условиях ТГ наблюдалось снижение проницаемости мембран для ионов K⁺. Однако было обнаружено, что танины ГексаГГ и ГептаГГ в дозе 30 мг/кг увеличивают проницаемость мембран митохондрий для ионов K⁺ по сравнению с группы II крыс. Среди исследованных танинов ГептаГГ в группе VI оказала наибольшее активирующее влияние на проницаемость для ионов K⁺.

Список литературы

1. Ezhilarasan D., Karthikeyan S., Najimi M., Vijayalakshmi P., Bhavani G., Rani M.J. Preclinical liver toxicity models: advantages, limitations and recommendations // *Toxicology*. 2025. Vol. 511. P. 154020. DOI: 10.1016/j.tox.2024.154020.
2. Koka S.S., Gayakwad D., Mahajan Sh., Dwivedi S., Singh A., Shidhaye S., Darwhekar G.N. An insight on mechanism of hepatoprotective herbs containing tannins // *Naturalista campano*. 2024. Vol. 28 (1). P. 2492–2505. URL: <https://museonaturalistico.it/index.php/journal/article/view/494> (дата обращения: 28.03.2025).
3. Mallayeva M.M. Certain biochemistry of blood in toxic hepatitis (ALT, AST, alkaline phosphatase and total protein amount) determination of the effect of polyphenols. *Texas Journal of Medical Science*. 2024. Vol. 33. P. 52–59. URL: <https://zienjournals.com/index.php/tjms/article/download/5401/4428/5208> (дата обращения: 28.03.2025).
4. Mallayeva M.M., Mustafakulov M.A. The effect of polyphenol compounds on Ca²⁺-induced mitochondrial porotage (mPTP) in toxic hepatitis // *American Journal of Applied Science and Technology*. 2024. Vol. 4 (10). P. 126–135. DOI: 10.37547/ajast/Volume04Issue10-20.
5. Belyaeva E.A. Modulators of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel affect cytotoxicity of heavy metals: action on isolated rat liver mitochondria and AS-30D ascites hepatoma cells // *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023. Vol. 256. P. 114829. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.114829.
6. Шилкина Е.С. Циркадные годовые ритмы функциональных показателей печени в условиях токсической нагрузки у крыс // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016. № 7. С. 56–61. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsirkadnye-godovye-ritmy-funktsionalnyh-pokazateley-pecheni-v-usloviyah-toksicheskoy-nagruzki-u-krysa> (дата обращения: 30.03.2025).
7. Schneider W.C., Hogeboom G.H. Cytochemical studies of mammalian tissues: the isolation of cell components by differential centrifugation // *Cancer Res*. 1951. Vol. 11. P. 1–22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14792549/> (дата обращения: 20.03.2025).
8. He L., Lemasters J.J. Regulated and unregulated mitochondrial permeability transition pores: a new paradigm of pore structure and function // *FEBS Lett*. 2002. Vol. 512. P. 1–7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11852041/> (дата обращения: 30.03.2025).
9. Weber L.W.D., Bol M., Stampf A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model // *Crit Rev Toxicol*. 2003. Vol. 33 (2). P. 105–136. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12708612/> (дата обращения: 29.03.2025).
10. Malaguarnera G., Cataudella E., Giordano M., Nunnari G., Chisari G., Malaguarnera M. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents // *World J Gastroenterol*. 2012. Vol. 18 (22). P. 2756–2766. DOI: 10.3748/wjg.v18.i22.2756.
11. Zhou J., Zhang Y., Li S. и др. Dendrobium nobile Lindl. alkaloids-mediated protection against CCl₄-induced liver mitochondrial oxidative damage is dependent on the activation of Nrf2 signaling pathway // *Biomed Pharmacother*. 2020. Vol. 129. P. 110351. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110351.
12. Bala S., Calenda C.D., Catalano D. et al. Deficiency of miR-208a exacerbates CCl₄-induced acute liver injury in mice by activating cell death pathways // *Hepatol Commun*. 2020. Vol. 4 (10). P. 1487–1501. DOI: 10.1002/hep4.1540.
13. Behera R., Sharma V., Grewal A.K., Kumar A. Mechanistic correlation between mitochondrial permeability transition pores and mitochondrial ATP-dependent potassium channels in ischemia reperfusion // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023. Vol. 162. P. 114599. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114599.
14. Szabo I., Zoratti M., Biasutto L. Targeting mitochondrial ion channels for cancer therapy // *Redox Biology*. 2021. Vol. 42. P. 101846. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101846.