

Замедление процессов старения: в фокусе коэнзим Q₁₀

О.С.Медведев
МГУ им. М.В.Ломоносова

В основе прогрессирования различных кардиологических заболеваний, по мнению большинства ученых, лежит увеличение количества активных форм кислорода (АФК) и снижение возможностей биологической защиты – антиоксидантной системы. За последние 25 лет выработаны новые подходы в терапии хронической сердечной недостаточности, позволяющие продлить жизнь пациентам и сократить сроки пребывания в стационаре. По результатам контролируемых исследований коэнзим Q₁₀ (убихинон) показан как вспомогательный препарат для повышения физической активности и улучшения общего качества жизни больных с сердечной недостаточностью. В обзоре представлены последние сведения, касающиеся биохимических, физиологических и медицинских аспектов действия убихинона в организме человека. Коэнзим Q₁₀ является компонентом дыхательной цепи митохондрий. В последние годы активно изучаются антиоксидантные способности его восстановленной формы. В восстановленном виде коэнзим Q₁₀ встречается во всех клеточных мембранах, плазме крови и липопротеинах. Коэнзим Q₁₀ успешно предохраняет фосфолипиды мембран и липопротеины низкой плотности от перекисного окисления, а также белки мембран митохондрий и митохондриальную ДНК от повреждения свободными радикалами. Эти свойства коэнзима Q₁₀ не связаны с действием экзогенных антиоксидантов, хотя коэнзим Q₁₀ способен усиливать эффекты витамина Е, восстанавливая его из окисленной формы. Содержание Q₁₀ в тканях возрастает при окислительном стрессе и падает с возрастом, в первую очередь в миокарде. Коэнзим Q₁₀ оказывает положительное действие при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, особенно при сердечной недостаточности у пожилых, старении кожи и нейродегенеративных заболеваниях.

Ключевые слова: старение, антиоксидантная терапия, коэнзим Q₁₀.

Retardation of aging processes: capabilities of coenzyme Q₁₀

O.S.Medvedev
Moscow State University named by
M.V.Lomonosov, Moscow

According to opinion of most scientists progression of different cardiovascular diseases related to increase of active forms of oxygen and suppress of antioxidative system. During last 20 years new approaches to treatment of chronic heart failure was developed. They le-

ad to decrease of mortality and duration of hospital stay. According to results of controlled trials coenzyme Q₁₀ (ubichinon) indicated as a supportive medication to increase physical capacity and quality of live in patients with heart failure. In this review latest data regarding biochemical, physiological and medical aspects of ubichinon in human body are presented. Influence of coenzyme Q₁₀ positive in cardiovascular diseases, especially in chronic heart failure in elderly, as well as in neurodegenerative disorders.

Key words: aging, antioxidant therapy, coenzyme Q₁₀.

Введение

На современном этапе развития человечества в большинстве развитых стран продолжительность жизни превышает 70–80 лет [51]. При этом тенденция к увеличению продолжительности жизни сохраняется на протяжении последних столетий. Изменения в демографической структуре общества, связанные с увеличением доли пожилых людей и снижением доли молодых, приводят к необходимости более активного участия людей пенсионного возраста в социальной жизни. Проблема профилактики старения и сохранения достаточно высокой активности у пожилых людей является актуальной и вызывает большой интерес у исследователей, медиков, социологов.

Основные признаки старения

Старение – закономерное онтогенетическое явление, которое влечет за собой снижение адаптационных возможностей организма. Начальные признаки старения человеческого организма начинают проявляться ближе к 30 годам, когда впервые становятся заметны морщины, сухость кожи. Но это только внешние признаки – стареет весь организм. После 30 лет снижается физическая активность человека, что особенно заметно на примере спортсменов, у большинства из которых в этом возрасте завершается карьера.

С возрастом чувствительность к стрессам у человека повышается, а последствия становятся все более серьезными и продолжительными.

После 70 лет особенно снижается работоспособность сердечной мышцы. Восстановление активности кардиомиоцитов после физической нагрузки происходит значительно медленнее. Это связано с недостаточной выработкой энергии в клетках сердца и уменьшением содержания коэнзима Q₁₀.

Одним из важных элементов старения организма является постепенное уменьшение общего количества клеток в органах и тканях, что проявляется в падении мышечной массы (скелетная мускулатура), снижении числа кардиомиоцитов, существенном сокращении числа нейронов в ЦНС – в отдельных участках мозга на 10% за 10 лет.

Причины старения

В данный момент доминируют две теории старения организма – генетическая и митохондриальная.

Исходя из генетической теории, старение – генетически запрограммированный процесс, который был выработан в результате эволюции. В основе лежит так называемый лимит Хейфлика – ограниченное число делений клеток организма. При каждом делении клетки укорачивается особая, бессмысловая

часть ДНК. В итоге она сокращается настолько, что дальнейшее укорочение ДНК ведет только к гибели клетки. Известно, что в печени стариков длина бессмысловой части ДНК вдвое короче, чем длина той же части ДНК у 8-летних детей. Согласно митохондриальной теории старения [1], ДНК митохондрий в течение жизни мутирует под действием свободных радикалов. Накапливаясь, мутации приводят к искаженному кодированию белков дыхательного комплекса. Нормальный перенос электронов прекращается, взамен генерируются активные формы кислорода (АФК). Снижение синтеза АТФ в митохондриях приводит к энергетическому дефициту. При накоплении мутаций митохондриальной ДНК снижается активность комплекса IV цепи переноса электронов – цитохром-С-оксидазы (СОХ) [2]. Но сильнее всего страдает от АФК комплекс I, поскольку он содержит 7 из 13 кодируемых митохондриальной ДНК субъединиц. Обнаружено, что с возрастом активность комплекса I в митохондриях головного мозга и печени у крыс и в тромбоцитах человека падает. Поскольку комплекс I определяет скорость аэробного дыхания, его изменения отражаются на всем окислительном фосфорилировании [3]. Нарушение транспорта электронов в митохондриях скелетных мышц также увеличивается с возрастом [53].

Поломки в молекулах ДНК митохондрий решающие для энергетического баланса организма в целом. Повреждающее действие свободных радикалов на ДНК предотвращают антиоксиданты. Одним из наиболее изученных эндогенных антиоксидантов является коэнзим Q_{10} , способный во многом предупредить возрастные изменения в митохондриях

[4]. В дополнение к перечисленным факторам после 30 лет у людей постепенно увеличивается содержание гидрохинонооксидазы (arNOX) – мембранного белка, способного производить АФК, которые в свою очередь повреждают циркулирующие липопротеины, что делает последние более атерогенными [52].

Биологическое значение коэнзима Q_{10}

Коэнзим Q_{10} (Q_{10}) – жирорастворимое витаминоподобное вещество.

Q_{10} встречается в организме человека буквально повсюду, с чем связано его второе официальное название – «убихинон» (от лат. *ubique* – везде, повсюду). Внутри клеток Q_{10} в основном содержится в митохондриях (40–50%). В сердечной мышце этого вещества вдвое больше, чем в любом другом органе или ткани.

Сегодня известны две основные функции Q_{10} в живых организмах.

Q_{10} участвует в выработке энергии в любой из клеток. Открытие роли Q_{10} в цепи переноса электронов, то есть его энергообразующей функции, отмечено Нобелевской премией. Коэнзим Q_{10} в митохондриях участвует в синтезе АТФ как переносчик электронов, сопрягающий процессы электронного транспорта и окислительного фосфорилирования. Он является необходимым звеном для передачи электронов с комплексов I и II на комплекс III дыхательной цепи. При недостатке Q_{10} (затруднении в передаче электронов по дыхательной цепи) комплексы I и III становятся основными генераторами супероксид-радикалов [54–56].

Другая важная функция Q_{10} – антиоксидантная. Q_{10} – единственный жирорастворимый антиоксидант, способный синтезироваться в организме человека и животных, а также постоянно регенерировать из окисленной формы с помощью ферментных систем.

Непосредственное (прямое) антиоксидантное действие Q_{10} заключается в улавливании свободных радикалов [9]. Благодаря свойству растворяться в жирах, Q_{10} наиболее представлен в липидных структурах – мембранах, липосомах, липопротеинах низкой плотности (ЛПНП). Концентрация Q_{10} в плазме крови пропорциональна концентрации ЛПНП. Окисление ЛПНП плазмы – один из пусковых моментов в атерогенезе (развитии атеросклероза) и других болезнях, связанных с усиленным образованием свободных радикалов. Q_{10} способен предупреждать развитие цепных реакций свободнорадикального окисления, в том числе перекисного окисления фосфолипидов клеточных мембран и липопротеинов плазмы [10–13].

Еще одно уникальное свойство коэнзима Q_{10} – постоянная регенерация его окисленной формы с помощью ферментных систем организма и антиоксидантов неферментной природы (аскорбата, альфа-токоферола), что возвращает ему антиоксидантную активность.

Опосредованное (непрямое) антиоксидантное действие Q_{10} состоит в предупреждении образования феноксил-радикалов альфа-токоферола, то есть в недопущении возможного прооксидантного действия альфа-токоферола [14–18].

Альфа-токоферол, или витамин Е, – другой жирорастворимый антиоксидант (плазмы крови человека), наряду с Q_{10} присутствующий в большом количестве во внутренней мембране митохондрий [19, 20]. При недостатке коэнзима Q_{10} альфа-токоферол в восстановленной форме начинает выступать в качестве прооксиданта, запуская реакции ПОЛ, в том числе окисление атерогенных ЛПНП.

Таким образом, Q_{10} как антиоксидант тормозит развитие атеросклероза двумя путями (посредством двух механизмов), улавливая свободные радикалы и предупреждая прооксидантное действие витамина Е.

Источники коэнзима Q_{10} в организме и дефицит коэнзима Q_{10}

Q_{10} биосинтезируется в организме человека в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи по мевалонатному пути [7, 21]. Активнее всего Q_{10} образуется в расходуемых большом количестве энергией клетках мышечной и нервной ткани. Нормальный интервал концентраций коэнзима Q_{10} в плазме крови здоровых взрослых людей обычно составляет от 0,4 до 2 мкг/мл с небольшими популяционными вариациями [57–60]. Вторым источником появления Q_{10} в организме является его поступление с пищей. Q_{10} содержится в таких продуктах, как жирная рыба (сардины, макрель), печень, сердце, почки, соевые бобы, орехи, и, в меньшем количестве, в овощах – капусте, моркови, луке, картофеле, шпинате и т.д. [93, 94]. Восполнить дефицит Q_{10} диетически сложно, поскольку в пище он содержится в микроколичествах. Рекомендуемая доза приема Q_{10} в день в мире не установлена, что связано со способностью организма его синтезировать. Однако в обзоре литературы 2011 г. [90] указывается, что ежедневно можно принимать 200–300 мг Q_{10} (доза может быть ниже при использовании водорастворимых форм Q_{10} , обладающих более высокой биодоступностью).

Одной из причин дефицита Q_{10} в организме могут быть изменения в генах, участвующих в синтезе Q_{10} . Например, изменения в генах $COQ2$ и $PDSS2$ были выявлены у детей с энцефаломиопатиями, церебральной атаксией и чистой миопатией [92].

Быстрое истощение запасов Q_{10} наблюдается при интенсивных физических или психоэмоциональных нагрузках, тяжелых заболеваниях и операциях, приеме кардиотоксичных цитостатиков (доксорубицина, адриамицина), а также при приеме таких широко используемых в клинике препаратов, как статины. Очень низкие уровни содержания Q_{10} отмечены при гипертиреозе [92, 93]. Содержание Q_{10} в тканях снижается по мере старения [22, 23].

У кардиологических больных содержание Q_{10} в организме на 25% ниже нормы. После 60 лет содержание Q_{10} в миокарде лишь наполовину соответствует уровню, регистрируемому в 20 лет [24].

Широко применяемые в мире при атеросклерозе ингибиторы фермента печени КоА-редуктазы, или статины, также тормозят способность организма вырабатывать коэнзим Q_{10} , воздействуя на общий для Q_{10} и холестерина мевалонатный путь биосинтеза. После применения статинов содержание Q_{10} в плазме может снижаться [25–27].

Чтобы получить рекомендованные 30 мг убихинона в сутки, удобнее использовать препараты Q_{10} . На фармацевтическом рынке представлены жирорастворимая и водорастворимая формы. Из них вторая обладает в 2–3 раза более высокой биодоступностью [28, 61]. Также Q_{10} входит в состав комбинированных антиоксидантных препаратов в тандеме с витамином Е.

Q_{10} при длительном назначении неспецифически встраивается в мембраны клеток, митохондрий и саркоплазматического ретикула (СПР) [29], увеличивается его концентрация в тканях [30]. По данным исследований, при приеме в течение месяца содержание убихинона в миокарде превышает исходный уровень на 22% [31].

Препараты, содержащие коэнзим Q_{10} , практически не обладают токсичностью в широком диапазоне доз. Имеются литературные данные о том, что назначение в дозе 1200 мг/сут используется при лечении больных болезнью Паркинсона – и даже применение 3 г/сут в течение 18 мес никакими видимыми побочными эффектами не сопровождалось. В недавно опубликованном исследовании японских авторов, вводивших Q_{10} крысам и собакам в дозах от 300 до 1200 мг/кг/сут в течение 13 нед, не отмечалось влияний на массу, прием пищи, ЭКГ, не обнаружено изменений со стороны системы крови или почек. Определенная ими безопасная доза (не вызывающая побочных эффектов – NOAEL) была более 600 мг/кг/сут при введении в течение более 3 мес [62]. В пересчете на массу среднего человека (70 кг) эта доза составляет 42 г/сут.

Практическое отсутствие побочных действий – одно из главных достоинств Q_{10} . Очень редко (в 0,75% случаев) при приеме Q_{10} возможны нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, изжога, боли в подложечной области, а также кожные аллергические высыпания. С осторожностью необходимо подходить к включению Q_{10} в рацион беременных или кормящих, при нарушении желчевыведения и печеночной недостаточности.

Практическое применение коэнзима Q_{10} Влияние на скелетные мышцы

Согласно митохондриальной теории старения, у пожилых на фоне сниженного синтеза Q_{10} в первую

очередь страдает мышечная ткань, требующая интенсивных энергозатрат. Это справедливо как для скелетной мускулатуры, так и для миокарда.

Предполагается, что благодаря способности улавливать свободные радикалы, Q_{10} нормализует работу дыхательной цепи в митохондриях, улучшает синтез АТФ в клетках поперечнополосатой мускулатуры. Возрастная перестройка мышечной ткани задерживается, и соотношение разных типов мышечных волокон приближается к уровню молодых. Таким образом, Q_{10} благотворно влияет на скелетную мускулатуру пожилых [32]. Анализ механизмов положительного влияния Q_{10} на скелетные мышцы в эксперименте выявил снижение индекса окисляемости, возрастание активности каталазы, а также модуляцию возрастзависимых изменений в работе электронно-транспортной цепи в митохондриях мышц [63]. Многими авторами рекомендуется прием Q_{10} при длительном использовании статинов для профилактики миалгий и других нарушений со стороны скелетных мышц.

Применение в кардиологии **Артериальная гипертензия**

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее важным фактором риска развития таких опасных сердечно-сосудистых осложнений, как ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, инсульт, поражение почек, сердечная недостаточность. Несмотря на участие большого количества факторов в патогенезе АГ, считается общепризнанным участие оксидативного стресса в ее генезе. В большинстве экспериментальных моделей АГ: спонтанной гипертензии (крысы SHR), соль-чувствительной АГ, почечной, связанной с ожирением, общим фактором является избыточная продукция АФК [95].

В ряде ранних неконтролируемых исследований авторы отмечали понижение артериального давления при назначении Q_{10} [96, 97]. В дальнейшем в небольших рандомизированных исследованиях при назначении Q_{10} в дозах 100–120 мг/сут также отмечали снижение АД [98–101]. Метаанализ 12 клинических исследований на 352 больных доказывает гипотензивный эффект Q_{10} (дозы от 60 до 120 мг/сут, длительность приема от 6 до 12 нед) – систолическое АД снизилось на 16 мм рт. ст., диастолическое АД – на 8,2 мм рт. ст. [109]. К сходным выводам приходят и в более поздних исследованиях [110].

Важным компонентом патологии сердечно-сосудистой системы при АГ, ХСН и диабете является нарушение функции эндотелия, заключающееся в том, что при увеличении скорости кровотока в сосуде не происходит его адекватного расширения за счет выделения сосудорасширительных факторов, прежде всего оксида азота (NO) [70]. Близкие результаты были получены у больных с ишемической болезнью сердца, у которых Q_{10} не только уменьшал степень дисфункции эндотелия, но и вызывал увеличение максимального потребления кислорода [71]. В хорошо выполненном рандомизированном контролируемом исследовании итальянских ученых было показано, что после месячного введения пациентам Q_{10} в дозе 300 мг/сут содержание его в плазме превышало 2,5 мкг/мл и это сопровождалось возрастанием активности экстраклеточной супероксиддисмутазы (ecSOD) и увеличением эндотелийзависимой расширительной реакции у коронарных больных [72]. Убедительные данные о увеличении потоко- и эндотелийзависимой вазодилатации получены в работе S.L.Hamilton и соавт. [78] у больных диабетом типа 2, получавших статины. Прием Q_{10} в

течение 12 нед в дозе 200 мг/сут сопровождался достоверным усилением эндотелийзависимой расширительной реакции, что, по мнению авторов, может на 10–25% уменьшить осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Важные результаты были получены в исследовании S.Chan и соавт. [102]. Авторы показали, что в сосудодвигательном центре продолговатого мозга (ядро RVLM) крыс со спонтанной гипертензией снижена активность I и III комплексов дыхательной цепи и повышено образование АФК. Микроинъекция Q_{10} в эту зону мозга нормализовала работу комплексов дыхательной цепи и понижала образование АФК. Результаты этого исследования впервые прямо показали патогенетическую роль оксидативного стресса в генезе нейрогенной АГ и способность Q_{10} подавлять образование АФК в ядре, ответственном за нейрогенный сосудистый тонус.

Ишемическая болезнь сердца и состояния ишемии-реперфузии

Наиболее хорошо исследовано положительное действие Q_{10} на миокард. Сердечная мышца, работающая без остановки всю человеческую жизнь, крайне чувствительна к дефициту АТФ. С годами по мере прогрессирования заболеваний доля функционально активных кардиомиоцитов падает. Пропорционально уменьшается содержание Q_{10} в сердце. Ряд опытов на животных и клинических исследований показал, что прием Q_{10} повышает сократительную способность миокарда, сокращает сроки пребывания в стационаре после операций на сердце, ускоряет реабилитацию после инфаркта миокарда, улучшает выживаемость кардиологических больных, особенно пожилого возраста.

Гидрофильную и липофильную формы Q_{10} вводили крысам в течение 6–8 нед. Содержание Q_{10} в миокарде возрастало. При этом сердце легче переносило оксидативный стресс при ишемии-реперфузии. Быстрее по сравнению с контрольной группой восстанавливалась сократительная способность миокарда. Скорость образования активных форм кислорода достоверно снижалась.

При добавлении в последующем в перфузат, омывающий выделенные сердца крыс, перекиси водорода (70 мкМ) выявлялись минимальные нарушения в работе митохондрий и других органелл кардиомиоцитов.

При введении после операции аортокоронарного шунтирования в рацион Q_{10} сокращается время реабилитации. В опыте на свиньях [33] Q_{10} давали по 5 мг/кг/сут в течение 1 мес. Концентрация Q_{10} в миокарде группы исследования после ишемии-реперфузии превышала начальный уровень на 30%, тогда как в контрольной группе уровень Q_{10} после ишемии снизился по сравнению с исходным. В сердце животных, получавших Q_{10} , отмечен меньший размер инфаркта, более низкий уровень креатинфосфокиназы (КФК) и маркера оксидативного стресса – малонового диальдегида (МДА), быстрее восстанавливалась сократительная способность левого желудочка. На фоне приема Q_{10} повысился уровень других эндогенных антиоксидантов – аскорбата и тиола, зарегистрирована индукция экспрессии мРНК-убиквитина.

В еще одном исследовании на старых крысах убихинон восстанавливал работоспособность миокарда, улучшал усвоение кислорода клетками сердца, повышал устойчивость сердечной мышцы к окислительному повреждению [34]. Достигнутые показатели соответствовали уровням, характерным для мо-

лодых крыс. Теми же учеными на взятых во время кардиохирургических операций трабекулах сердца установлено, что Q_{10} эффективно восстанавливает сократительную функцию сердечной мышцы у лиц старше 70 лет. У 122 больных в возрасте 66 лет, перенесших оперативное вмешательство на сердце, на фоне приема Q_{10} достигнуты лучшие показатели работы митохондрий кардиомиоцитов, насосной функции сердца. После операции миокард больных из группы исследования в 1,5 раза быстрее восстанавливал исходные свойства. Время пребывания в стационаре сократилось с 9 до 7 дней.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Развитие ХСН является логическим итогом повреждения миокарда в результате длительной нагрузки сердца давлением (в результате АГ), выключения и некроза части миокарда в результате инфаркта, гипертрофии миокарда, миокардитов и других патологических состояний.

В работе S.Sander и соавт. [64] проанализированы результаты 10 исследований, в которых регистрировали фракцию выброса, и 2 исследований, в которых измеряли сердечный выброс у больных ХСН, принимавших от 60 до 200 мг коэнзима Q_{10} в сутки в течение 1–6 мес. В среднем фракция выброса возросла на 3,7%, а сердечный выброс – на 0,28 л/мин.

Убедительные данные о роли коэнзима Q_{10} в прогрессировании и прогнозе сердечной недостаточности были получены в исследовании S.L.Molyneux и соавт. [65]. Авторы периодически обследовали группу из 236 больных (средний возраст 77 лет), у которых измеряли содержание в крови коэнзима Q_{10} , NT-proBNP и ряда других показателей на протяжении 5,8 лет. Детальный статистический анализ позволил сделать заключение, что существует тесная корреляция между снижением уровня коэнзима Q_{10} и смертностью больных с ХСН. Чем ниже уровень Q_{10} , тем хуже прогноз заболевания. Эта связь была даже более сильной, чем зависимость от уровня NT-proBNP.

При использовании Q_{10} в стационаре в комплексе с метаболической терапией и ЛФК повышалось качество жизни пожилых кардиологических больных. Достигнутое улучшение сохранялось и после операций на сердце при отмене метаболических препаратов и ЛФК. На молекулярном уровне снижалась интенсивность оксидативного стресса, способствующего прогрессированию сердечной патологии [35].

Согласно вышесказанному, недостаток Q_{10} может способствовать развитию ХСН, и наоборот, в ряде клинических исследований установлено, что при ХСН и кардиомиопатиях уровень Q_{10} в миокарде снижен (до 50% от исходного) [36]. Снижение уровня Q_{10} соответствует степени тяжести ХСН.

В патогенезе ХСН существенное значение имеет оксидативный стресс. Доказательства получены в ряде опытов на животных и в клинических исследованиях, в которых продемонстрирована усиленная генерация свободных радикалов наряду со снижением уровня антиоксидантов [37, 38]. Это неудивительно, поскольку ряд факторов, связанных с ХСН, таких как активация симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, повреждение мелких сосудов при реперфузии, повышение выработки цитокинов и частота мутации митохондриальной ДНК (особенно комплекса I), способствуют образованию свободных радикалов, что вызывает оксидативный стресс.

В независимых исследованиях продемонстрировано, что из всех пациентов с сердечной недостаточностью, которым ежедневно давали по 100 мг уби-

хинона, более чем у 75% улучшались дыхательные функции, уменьшались отек и тахикардия – и все это без каких-либо побочных действий [24, 39, 40]. Так, в плацебо-контролируемом исследовании 641 больному с ХСН III–IV ФК в течение 1 года на фоне обычного лечения вводили коэнзим Q_{10} в дозе 2 мг/кг/сут. Отмечено значительное улучшение течения ХСН, реже выявлялись признаки застоя по малому кругу кровообращения, снизилось число повторных госпитализаций [41, 42].

Еще одно плацебо-контролируемое исследование включило пациентов 60–65 лет с ХСН II–III ФК. 18 человек получали по 150 мг Q_{10} в сутки. Спустя 3 мес в группе исследования достоверно улучшилось общее состояние больных. Дистанция, которую больные проходили за 6 минут, удлинилась на 21 м (с 351 м), тогда как в плацебо-группе, наоборот, уменьшилась на 16 м [43]. Указанные улучшения функциональных показателей больных могут отражать позитивные влияния Q_{10} как на сердечную, так и на скелетные мышцы пациентов.

Рекомендованная концентрация Q_{10} в плазме при терапии сердечной недостаточности и кардиомиопатии должна вдвое-втрое превышать исходный базовый уровень. Для этого на фоне стандартной терапии необходимо принимать ежедневно от 50 до 400 мг (в среднем 100–200 мг) убихинона. Диапазон доз столь широк из-за сильно варьирующей усвояемости препарата в каждом конкретном случае, которая может различаться на 300%. Первые результаты терапии проявляются спустя 1 мес от начала приема. Рекомендованная продолжительность приема препарата от 3–6 мес до 1 года [44, 45]. Необходимо подчеркнуть важность длительного приема убихинона. Однократный прием 50 мг Q_{10} у здоровых добровольцев не сопровождается изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы [66]. При введении препарата непосредственно перед реперфузией положительного эффекта на работу сердца не наблюдалось [46], что могло быть связано с тем, что повышение концентрации в крови и короткий промежуток времени были недостаточными для повышения его уровня в сердце.

Важно отметить, что положительный эффект Q_{10} отмечен не только у больных с систолической формой сердечной недостаточности (когда страдает сократительная функция сердца), но и в случаях диастолической формы ХСН (страдает функция расслабления, которая также энергозависима). У пациентов, получавших 200 мг Q_{10} в день, отмечали улучшение класса ХСН (NYHA) на 1 ед. или более, возрастала длина пройденного пути за 6 мин, толщина межжелудочковой перегородки и толщина задней стенки левого желудочка уменьшались более чем на 20% [67].

Авторы большого обзора 2009 г., представляющие 5 стран мира, приходят к заключению, что Q_{10} является безопасным и потенциально эффективным дополнением при терапии больных с ХСН [68].

Применение в неврологии

Наибольшее значение для практической неврологии имеет поиск новых путей профилактики и терапии нейродегенеративных заболеваний мозга, к которым относятся болезни Паркинсона, болезнь Хантингтона и ряд других.

Болезнь Паркинсона (БП) связана с прогрессирующей потерей дофаминовых нейронов в черной субстанции головного мозга. В большинстве случаев болезнь проявляется после 60 лет. Типичные симптомы БП – тремор в покое, нестабильность походки, ри-

гидность мышц и брадикинезия проявляются при потере около 80% дофаминовых нейронов. Одной из основных гипотез развития БП является оксидативный стресс, вызванный нарушениями метаболизма дофамина или нейротоксинами, попадающими в организм из окружающей среды, такими как ротенон, манеб или паракват (органические пестициды) [103]. Установлено, что при БП в черной субстанции мозга на 30–40% снижена активность комплекса I дыхательной цепи митохондрий, чего не наблюдается в других зонах мозга [104, 105]. С учетом вовлеченности оксидативного стресса в патогенез БП и других нейродегенеративных заболеваний большой интерес представляет применение Q_{10} в терапии для замедления прогрессирования заболевания. Фактором, который способствует развитию БП, также является снижение содержания Q_{10} с возрастом.

Проведены исследования по предупреждению интенсивной потери нейронов в мозге за счет применения антиоксидантных препаратов.

Ученые полагают, что дополнительный прием Q_{10} может опосредованно стимулировать эндогенный синтез дофамина, способствуя выработке энергии и тормозя превращение тирозина в Q_{10} . Тирозин является предшественником одновременно и дофамина, и Q_{10} , поэтому при возрастании концентрации Q_{10} трансформация тирозина в Q_{10} может замедляться, а синтез дофамина активироваться.

Основной проблемой при терапии БП и других заболеваний ЦНС является необходимость преодоления дополнительных барьеров для проникновения Q_{10} в мозг, прежде всего гематоэнцефалического барьера. Неудивительно поэтому, что положительные результаты в клинике были получены при назначении Q_{10} в дозах 1200 мг/сут и более [106, 107]. При использовании меньших доз Q_{10} , как правило, эффектов препарата не обнаруживали [108].

Применение в дерматологии

Антиоксидантные свойства Q_{10} и витамина Е активно используются организмом в поверхностном слое кожи – эпидермисе – для защиты от повреждающего действия ультрафиолета и вызванных им кислородных радикалов. Сосуществуют два защитных механизма. Один – предотвращение нарушения структуры молекул эластина и коллагена, которые являются «каркасом» кожи, обеспечивают ее эластичность. Другой – недопущение потери кожей жирных кислот и жирорастворимых соединений, что ведет к «сухости» кожи [47].

Показано, что местное применение Q_{10} на коже человека снижает глубину морщин [48]. Механизмы действия Q_{10} на кожу детально изучены в последние годы. АФК, возникающие в поверхностных слоях кожи под влиянием ультрафиолетового облучения (УФО), способствуют повышенному синтезу металлопротеиназ (ММПs) в кератиноцитах и фибробластах кожи, которые, в свою очередь, разрушают волоконные структуры в дермисе и вызывают образование морщин. На культуре человеческих кератиноцитов показано, что Q_{10} уменьшает образование интерлейкина-6, вызванное УФО. Через 24 ч после добавления Q_{10} уменьшается образование ММП-1. Пятимесячное применение крема с 1% содержанием Q_{10} сопровождается уменьшением морщин, что подтверждено дерматологами [69]. Дополнительным механизмом защиты кожи может служить способность Q_{10} понижать возрастзависимый синтез гидрохинооксидазы – фермента, генерирующего АФК [52]. Наиболее сильно этот эффект проявляется у пациентов старше 60 лет.

В косметологии активно используется положительное влияние Q_{10} на кожу. Рекомендуется сочетанное наружное и внутреннее применение препаратов Q_{10} , поскольку при местном использовании Q_{10} затрагивает только самые поверхностные ороговевшие слои кожи, а глубже лежащие живые слои оказываются незатронутыми. Дополнительный прием Q_{10} особенно важен с учетом того факта, что под действием ультрафиолета содержание его в клетках кожи падает [49].

Японские исследователи [50] приводят доказательства того, что в процессе возрастных изменений кожи важнейшую роль играет генерация под действием ультрафиолета синглетного кислорода (фотостарение кожи). По мере старения в коже под действием ультрафиолета и кислорода снижается содержание основных антиоксидантов – аскорбата и Q_{10} . Как результат, растет количество перекисей липидов, нарушается структура кожи.

По мнению авторов исследования, именно Q_{10} и аскорбат являются первой линией защиты от свободных радикалов, формирующихся в коже. Также они поддерживают возможность антиоксидантного функционирования витамина Е. При недостатке Q_{10} и аскорбата витамин Е проявляет в основном прооксидантное действие, стимулируя окислительное повреждение клеток кожи.

Применение Q_{10} в офтальмологии

В сетчатке глаза, как и во многих других тканях, содержание Q_{10} с возрастом снижается. При сравнении концентраций Q_{10} в сетчатке людей моложе 30 и старше 80 лет было показано достоверное снижение уровня Q_{10} на 40% у пожилых людей [73]. В литературе имеются указания на защитный эффект Q_{10} в отношении нейронов сетчатки при повышении внутриглазного давления. Одним из механизмов защитного действия Q_{10} может служить угнетение выброса глутамата в сетчатку в ответ на ишемию, вызванную повышенным внутриглазным давлением [74]. Последующие исследования показали, что предупреждение выброса глутамата – не единственный механизм протективного действия Q_{10} при экспериментальной глаукоме [75]. Местное применение 0,1% раствора Q_{10} (глазные капли) предупреждало потерю ганглионарных клеток сетчатки после периода ишемии и реперфузии, вызванных временным повышением внутриглазного давления [76]. Анализ показал, что защитный эффект Q_{10} связан с угнетением апоптоза ганглионарных клеток, который мог быть вызван как химическим агентом (стауроспорином), так и хроническим повышением внутриглазного давления [77].

Заключение

Таким образом, совокупность освещенных в литературе экспериментальных и клинических данных убедительно свидетельствует об уменьшении содержания коэнзима Q_{10} с возрастом, что снижает потенциал эндогенной антиоксидантной системы организма. Одновременно, с возрастом интенсивнее образуются свободные радикалы, что является механизмом развития многих патологических проявлений у пожилых больных. Предупреждая окислительное повреждение клеточных мембран и липопротеинов, продлевая работоспособность митохондрий, коэнзим Q_{10} тормозит процесс старения. Коэнзим Q_{10} показан для профилактики развития целого ряда заболеваний, из которых наибольшее значение в структуре смертности имеют заболевания сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Linnane A.W. et al. Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. *Lancet*. 1989; 1: 642–645.
2. Kovalenko S.A. et al. Tissue-specific distribution of multiple mitochondrial DNA rearrangements during human aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998; 854: 171–182.
3. Genova M.L., Pich M.M., Bernacchia A. et al. The Mitochondrial Production of Reactive Oxygen Species in Relation to Aging and Pathology. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004; 1011: 86–100.
4. Kagan T., Davis C., Lin L., Zakeri Z. Coenzyme Q₁₀ Can in Some Circumstances Block Apoptosis, and This Effect Is Mediated through Mitochondria. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 887:31–47.
5. Turunen M. et al. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Biomembranes*. 2004; 1660 (1–2): 171–199.
6. Beyer R.E. An analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant. *Biochem. Cell Biol.* 1992; 70: 390–403.
7. Ernster L., Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochem. Biophys. Acta*. 1995; 1271:195–204.
8. Turunen M. et al. Regulatory aspects of coenzyme Q metabolism. *Free Radic. Res.* 2002; 36:437–43.
9. Cadenas E., Hochstein P. P., Ernster L. Pro- and antioxidant functions of quinones and quinone reductases in mammalian cells. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 1992; 65: 97–147.
10. Forsmark P., Aberg F., Norling B. Inhibition of lipid peroxidation by ubiquinol in submitochondrial particles in the absence of vitamin E. *FEBS Lett* 1991; 285:39–43.
11. Stocker R., Bowry V. W., Frei B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991; 88:1646–1650.
12. Forsmark-Andree P., Ernster L. Evidence for a protective effect of endogenous ubiquinol against oxidative damage to mitochondrial protein and DNA during lipid peroxidation. *Mol. Asp. Med.* 1994; 15: S73–S81.
13. Forsmark-Andree P., Lee C.P., Dallner G., Ernster L. Lipid peroxidation and changes in the ubiquinone content and the respiratory chain enzymes of submitochondrial particles. *Free Radic. Biol. Med.* 1997; 22: 391–400.
14. Maguire J.J., Kagan V., Ackrell A.C.B. Succinate-ubiquinone reductase linked recycling of alpha-tocopherol in reconstituted systems and mitochondria: requirement for reduced ubiquinone. *Arch. Biochem. Biophys.* 1992; 292: 47–53.
15. Noack H., Kube U., Augustin W. Relations between tocopherol depletion and coenzyme Q during lipid peroxidation in rat liver mitochondria. *Free Radic. Res.* 1994; 20: 375–386.
16. Stoyanovsky D.A., Osipov A.N., Quinn P.J., Kagan V.E. Ubiquinone-dependent recycling of vitamin E radicals by superoxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1995; 323: 343–351.
17. Thomas S.R., Neuzil J., and Stocker R. Cosupplementation With Coenzyme Q Prevents the Prooxidant Effect of (alpha)-Tocopherol and Increases the Resistance of LDL to Transition Metal-Dependent Oxidation Initiation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, May 1, 1996; 16 (5): 687–696.
18. Lass A., Forster M. J., Sohal R. S. Effects of coenzyme Q₁₀ and alpha-tocopherol administration on their levels in the mouse: elevation of mitochondrial alpha-tocopherol by coenzyme Q₁₀. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 26: 1375–1382.
19. Burton G.W., Traber M.G. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annu. Rev. Nutr.* 1990; 10: 357–382.
20. Chow C. K. Vitamin E and oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 1991; 11: 215–232.
21. Maltese W.A., Aprille J.R. Relation of mevalonate synthesis to mitochondrial ubiquinone content and respiratory function in cultured neuroblastoma cells. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 11524–11529.
22. Karlsson J., Diamant B., Folkers K. Skeletal muscle and blood Q₁₀ in health and disease. Lenaz G. Barbabei O. Rabbi A. Battino M. eds. *Highlights in Ubiquinone Research*. Taylor & Francis, London, UK. 1990: 288–292.
23. Battino M., Gorini A., Villa R. F. Coenzyme Q content in synaptic and non-synaptic mitochondria from different brain regions in the ageing rat. *Mech. Aging Dev.* 1995;78:173–187.
24. Mortensen S.A. Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with coenzyme Q₁₀ (ubiquinone). *Clin Investig.* 1993; 71 (8) Suppl) S116–23.
25. Mortensen S.A., Leth A., Agner E. Dose-related decrease of serum coenzyme Q₁₀ during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Aspects Med.* 1997; 18: Suppl: S137–44.
26. Palomaki A. et al. Ubiquinone supplementation during lovastatin treatment: effect on LDL oxidation ex vivo. *J. Lipid Res.* 1998; 39 (7): 1430–1437.
27. Strella C.H. et al. Endothelium-ameliorating effects of statin therapy and coenzyme Q₁₀ reductions in chronic heart failure. *Atherosclerosis*. 2005; 179 (1): 201–206.
28. Chopra R.K., Goldman R., Sinatra S.T., Bhagavan H.N. Relative bioavailability of coenzyme Q₁₀ formulations in human subjects. *Int J Vitam Nutr Res.* 1998; 68 (2): 109–13.
29. Nakamura T. et al. Effects of exogenous ubiquinone-10 on endogenous ubiquinone-10 in canine plasma and on electron transport enzymes. In: *Biochemical and Clinical Aspects of Coenzyme Q₁₀*, edited by Yamamura Y., Folkers K., and Ito Y. New York: Elsevier/North Holland Biomedical, 1980; 2: 3–14.
30. Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T. Ratio of low-density lipoprotein cholesterol to ubiquinone as a coronary risk factor. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 814–815.
31. Ferrara N. et al. Protective role of chronic ubiquinone administration on acute cardiac oxidative stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 274: 858–865.
32. Linnane A.W. et al. Human Aging and Global Function of Coenzyme Q₁₀. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 959: 396–411.
33. Maulik N. et al. Dietary coenzyme Q₁₀ supplement renders swine hearts resistant to ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 278: H1084–H1090.
34. Rosenfeldt F.L. et al. Coenzyme Q₁₀ Protects the Aging Heart against Stress. *Studies in Rats, Human Tissues, and Patients*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 959: 355–359.
35. Rosenfeldt F.L. et al. Coenzyme Q₁₀ therapy before cardiac surgery improves mitochondrial function and in vitro contractility of myocardial tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 25–32.
36. Sunamori M. et al. Clinical experience of coenzyme Q₁₀ to enhance intraoperative myocardial protection in coronary artery revascularization. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991; 5: 297–300.
37. Li R.K., Sole M.J., Mickle D.A.G. Vitamin E and oxidative stress in the heart of the cardiomyopathic Syrian hamster. *Free Radic. Biol. Med.* 1997; 24:252–8.
38. Keith M., Geranmayegan A., Sole M.J. et al. Oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1352–6.
39. Langsjoen P.H., Folkers K., Lyson K. Effective and safe therapy with coenzyme Q₁₀ for cardiomyopathy. *Klin. Wochenschr.* 1988; 66: 583–90.
40. Langsjoen P.H., Folkers K. Long-term efficacy and safety of coenzyme Q₁₀ therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 521–23.
41. Morisco C. Effect of coenzyme Q₁₀ therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin. Invest.* 1993; 71: S134–36.
42. Khatta M., Alexander B.S., Krichten C.M. et al. The effects of coenzyme Q₁₀ in patients with congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 2000 Apr 18; 132 (8): 636–40.
43. Keogh A., Fenton S., Leslie C. et al. Randomized double-blind, placebocontrolled trial of coenzyme Q₁₀ therapy in class II and III systolic heart failure. *Heart Lung.* 2003; 12:135–141.
44. Gottlieb S.S., Khatta M., Fisher M.L. Coenzyme Q₁₀ and Congestive Heart Failure. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 745–746.
45. Langsjoen P.H., Langsjoen P., Willis R., Folkers K. Usefulness of coenzyme Q₁₀ in clinical cardiology: a long-term study. *Mol. Asp. Med.* 1994; 15:S165–S175.
46. Hano O. et al. Coenzyme Q₁₀ enhances cardiac functional and metabolic recovery and reduces Ca²⁺ overload during postischemic reperfusion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1994; 266: H2174–H2181.
47. Passi S., De Pita O., Puddu P., Littarru G. P. Lipophilic Antioxidants in Human Sebum and Aging. *Free Radical Research*. 2002; 36 (4): 471–477.

48. Hoppe U., Bergemann J., Diembeck W., Ennen J. et al. Coenzyme Q₁₀, a cutaneous antioxidant and energizer. *BioFactors*. 1999; 9: 371–378.
49. Passi S. et al. The combined use of oral and topical lipophilic antioxidants. *BioFactors*. 2003; 18: 289–297.
50. Shindo Y., Witt E., Han D. et al. Enzymic and Non-Enzymic Antioxidants in Epidermis and Dermis of Human Skin. *J Invest Dermatol*. 1994; 102: 122–124.
51. Couzin-Franken J. A pitched battle over life span. *Science*. 2011; 333: 549–550.
52. Morre D., Morre D., Rehms W., Kern D. Supplementation with CoQ₁₀ lowers age-related (ar)NOX levels in healthy subjects. *BioFactors*. 2008; 32 (1–4): 221–30.
53. Ochoa J., Quiles J. et al., Effect of lifelong coenzyme Q₁₀ supplementation on age-related oxidative stress and mitochondrial function in liver and skeletal muscle of rats fed on a polyunsaturated fatty acid (PUFA)-rich diet. *J Gerontol. Series A: Biol. Sci. Med. Sci*. 2007; 62 (11): 1211–1218.
54. Turrens J.F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*. 2003; 552: 335–344.
55. Chen Q., Vazquez E.J., Moghaddas S., Hoppel C.L., Lesnfsky E.J. Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III. *J Biol Chem*. 2003; 278: 36027–36031.
56. Madamanchi N.R., Runge M.S. Mitochondrial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circ. Res*. 2007; 100: 460–473.
57. Kaikkonen J., Tuomainen E.-P., Nyyssönen K., Salonen J.T. Coenzyme Q₁₀: Absorption, antioxidative properties, determinants, and plasma levels. *Free Radic Res*. 2002; 36: 389–397.
58. Miles M.V., Horn P.S., Morrison J.A., Tang P.H., DeGrauw T., Pesce A.J. Plasma coenzyme Q₁₀ reference intervals, but not redox status, are affected by gender and race in self-reported healthy adults. *Clin Chem Acta*. 2003. 332:123–132.
59. Duncan A., Heales S., Mills K. Determination of coenzyme Q₁₀ status in blood mononuclear cells, skeletal muscle and plasma by HPLC with di-propoxy-coenzyme Q₁₀ as an internal standard. *Clin. Chem*. 2005; 51: 12: 2380–2382.
60. Molyneux S. et al., Plasma Total Coenzyme Q₉ (CoQ₉) in the New Zealand Population: Reference Interval and iological Variation. *Clinical Chemistry*. 2007; 53: 4: 802–803.
61. Prosek M. et al., Bioavailability of water-soluble CoQ₁₀ in beagle dogs. *J. Pharm. Biomed. Anal*. 2008; 47 (4–5): 918–922.
62. Kitano M. et al. Subchronic oral toxicity of ubiquinol in rats and dogs. *Intern. J. Toxicology*. 2008; 27: 2: 189–215.
63. Ochoa J. et al. Muscle of rat fed on a polyunsaturated fatty acid (PUFA)-ric diet. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2007; 62: 11: 1211–1218.
64. Sander S., Coleman C.I., Patel A.A., Kluger J., White C.M. The impact of coenzyme Q₁₀ on systolic function in patients with congestive heart failure. *J. Card. Fail* 2006; 12: 101–107.
65. Molyneux S.L., Florkowski C.M., George P.M. et al. Coenzyme Q₁₀: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (18): 1435–1441.
66. Shah S. et al. Electrocardiographic and hemodynamic effects of coenzyme Q₁₀ in healthy individuals: a double-blind, randomized controlled trial. *Ann. Pharmacother*. 2007; 41: 3: 420–425.
67. Adarsh K., Kaur H., Mohan V. Coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) in isolated heart failure in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *BioFactors*. 2008; 32: 1–4: 145–149.
68. Soukoulis V., Dihu J., Sole M., et al., Micronutrients deficiencies: an unmet need in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 54: 1660–1673.
69. Inui M., Ooe M. et al. Mechanisms of inhibitory effects of CoQ₁₀ on UVB-induced wrinkle formation in vitro and in vivo. *BioFactors*. 2008; 32: 1–4: 237–243.
70. Watts G.F., Playford D.A., Croft K.D., Ward N.C., Mori T.A., Burke V. Coenzyme Q₁₀ improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002; 45: 420–426.
71. Belardinelli R., Mucaj A., Lacalaprice F., Solenghi M., Seddaiu G., Principi F., Tiano L., Littarru G.P. Coenzyme Q₁₀ and exercise training in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2675–2681.
72. Tiano L., Belardinelli R. et al. Effect of coenzyme Q₁₀ administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study. *Europ. Heart J*. 2007; 28: 2249–2255.
73. Jinfeng Q., Yardana Kaufman Y. Washington I. Coenzyme Q₁₀ in the Human Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 1814–1818.
74. Cerulli A., Nucci C. et al. Coenzyme Q₁₀ prevents the retinal increase of glutamate induced by high intraocular pressure-evoked ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48: E-Abstract 4201.
75. Russo R., Cavaliere F. et al. The glutamate transporter inhibitor, DL-Threo-beta-benzoyloxyaspartate (DL-TBOA), prevents neurochemical effects but not neurotoxicity yielded in the retina by elevated intraocular pressure (IOP)-induced Ischemia/reperfusion in rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51: E-Abstract 2249.
76. Nucci C., Tartaglione R., Cerulli A. et al. Evidence That Topical Treatment With Coenzyme Q₁₀ Prevents Retinal Ganglion Cell Loss in High Intraocular Pressure-Induced Retinal Ischemia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2006; 47: 4821.
77. Cordeiro M., Guo L. et al. Topical CoQ₁₀ Is Neuroprotective in Experimental Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4369.
78. Hamilton S.J., Chew G.T., Watts G.F. Coenzyme Q₁₀ improves endothelial dysfunction in statin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009; 32 (5): 810–2.
79. Liu P., Handelsma D. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Human Reproduction Update*. 2003; 9: 1: 9–23.
80. McLachlan R., de Kester D. Male infertility: The case for continued research. *MJA* 2001; 174: 116–117.
81. Mancini A., Leone E., Effects of Testosterone on Antioxidant Systems in Male Secondary Hypogonadism. *Journal of Andrology*. 2008; 29: 6: 622–629.
82. Tang K., Xing Y. et al. Tamoxifen combined with coenzyme Q₁₀ for idiopathic oligoasthenospermia. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2011; 17 (7): 615–8.
83. Tremelle K., Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Human Reproduction Update*. 2008; 14: 3: 243–258.
84. Agarwal A., Sharma R.K., Desai N.R., Prabakaran S., Tavares A., Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology* 2009; 73: 461–469.
85. Kefer J.C., Agarwal A., Sabanegh E. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *Int J Urol*. 2009; 16: 449–457.
86. Balercia G., Buldregini E., Vignini A., Tiano L., Paggi F., Amoroso S., Ricciardo-Lamonica G., Boscaro M., Lenzi A., Littarru G. Coenzyme Q₁₀ treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 1785–1792.
87. Balercia G., Mancini A., Paggi F., Tiano L., Pontecorvi A., Boscaro M., Lenzi A., Littarru G.P. Coenzyme Q₁₀ and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 626–632.
88. Littarru G.P., Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q₁₀: an update. *Nutrition* 2010; 26: 250–254.
89. Safarinejad M.R. Efficacy of coenzyme Q₁₀ on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol*. 2009; 182: 237–248.
90. Ko E., Sabanegh E. The role of over the counter supplements for the treatment of male infertility – Fact or Fiction? *Journal of Andrology* 2011, Published-Ahead-of-Print on May.
91. Fisher A., Schmelzer C. et al. Association between genetic variants in the Coenzyme Q₁₀ metabolism and Coenzyme Q₁₀ status in humans. *BMC Research Notes*. 2011, 4: 245–251.
92. Quionzii C., Hirano M., Dimauro S. CoQ₁₀ deficiency diseases in adults. *Mitochondrion*. 2007; 7: Suppl: S122–126.
93. Alpers D.H., Stenson W.F., Taylor B.E., Bier D.M. eds. *Manual of Nutritional Therapeutics*. Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
94. Pravst I., Zmitek K., Zmitek J. Coenzyme Q₁₀ contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010; 50: 269–280.
95. Kizhakekuttu T., Michael E. Widlansky M. Natural Antioxidants and Hypertension: Promise and Challenges. *Cardiovasc Ther*. 2010 August; 28 (4): e20–e32.
96. Langsjoen P., Langsjoen P., Willis R., Folkers K. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q₁₀. *Mol Aspects Med*. 1994; 15 Suppl: S265–S272.
97. Digiesi V., Cantini F., Oradei A. et al. Coenzyme Q₁₀ in essential hypertension. *Mol Aspects Med*. 1994; 15 Suppl: s257–s263.

98. Yamagami T., Takagi M., Akagami H., Kubo H.; Toyama S., Okamoto T. Effect of Coenzyme Q₁₀ on essential hypertension: a double blind control study. *Elsvier*. 1986; 337–343.
99. Digiesi V., Cantini F., Brodbeck D. Effect of coenzyme Q₁₀ on essential arterial hypertension. *Curr Ther Res*. 1990; 47 (5): 841–845.
100. Singh R.B., Niaz M.A., Rastogi S.S., Shukla P.K., Thakur A.S. Effect of hydrosoluble coenzyme Q₁₀ on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertens*. 1999; 13 (3): 203–208.
101. Burke B.E., Neuenschwander R., Olson R.D. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q₁₀ in isolated systolic hypertension. *South Med J*. 2001; 94 (11): 1112–1117.
102. Chan S., Wu K. et al. Oxidative Impairment of Mitochondrial Electron Transport Chain Complexes in Rostral Ventrolateral Medulla Contributes to Neurogenic Hypertension. *Hypertension*. 2009; 53: 217–227.
103. Somayajulu-Nitu M., Sandhu J. et al., Paraquat induces oxidative stress, neuronal loss in substantia nigra region and Parkinsonism in adult rats: Neuroprotection and amelioration of symptoms by water-soluble formulation of Coenzyme Q₁₀. *BMC Neuroscience*. 2009; 10: 88–100.
104. Lestienne P., Nelson J., Riederer P., Jellinger K., Reichmann H. Normal mitochondrial genome in brain from patients with Parkinson's disease and complex I defect. *J Neurochem*. 1990; 55 (5): 1810–1812.
105. Schapira A.H., Mann V.M., Cooper J.M. et al. Anatomic and disease specificity of NADH CoQ₁₀ reductase (complex I) deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 1990; 55 (6): 2142–2145.
106. Muller T., Buttner T., Gholipour A.F., Kuhn W. Coenzyme Q₁₀ supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2003; 341 (3): 201–204.
107. Horstink M.W., van Engelen B.G. The effect of coenzyme Q₁₀ therapy in Parkinson disease could be symptomatic. *Arch Neurol*. 2003; 60 (8): 1170–1172.
108. Storch A., Jost W. et al. Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial on Symptomatic Effects of Coenzyme Q₁₀ in Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2007; 64 (7): 938–944.
109. Rosenfeldt F.L., Haas S.J., Krum H., Hadj A., Ng K., Leong J-Y. et al. Coenzyme Q₁₀ in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens*. 2007; 21 (4): 297–306.
110. Nahas R. Complementary and alternative medicine approaches to blood pressure reduction An evidence-based review. *Can Fam Physician*. 2008; 54: 1529–33.