

Коэнзим Q10 в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований

Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Шашурин Д.А.

Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российский Кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия

Несмотря на применение современных фармакологических препаратов - ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторов, антагонистов альдостерона и других смертность от хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается высокой, что заставляет изучать дополнительные механизмы и факторы прогрессирования болезни с целью их последующей коррекции.

В последние годы получено большое количество данных в пользу участия окислительного стресса в возникновении и развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний, включающих атеросклероз, коронарную недостаточность, сердечную недостаточность, артериальную гипертензию [1,2,3,4,5]. В случае ХСН в генерации

избыточных количеств активных форм кислорода (АФК) могут участвовать сосудистые никотинамид адениновые оксидазы, ксантиновые оксидазы, аутоокисление катехоламинов, активация NO-синтазы; главную роль, видимо, могут играть окислительно-восстановительные процессы в митохондриях как кардиомиоцитов, так и клеток сосудов [1].

В условиях эксперимента было показано, что ХСН сопровождается не только избыточным производством АФК [6], но и угнетением антиоксидантных систем миокарда [7,8]. Активация процессов свободнорадикального окисления вследствие дисбаланса в системе «прооксиданты-антиоксиданты» и последующие изменения в клетках, тканях и системах организма получили название окислительного стресса. Следствием окислительного стресса являются повреждения важнейших компонентов клеток – нуклеиновых кислот, белков, липидов, полиненасыщенных жирных кислот. Усиление деструктивных процессов при окислительном стрессе может являться патогенетическим фактором заболевания, даже не будучи основной причиной его развития.

Среди использующихся в медицинской практике наиболее перспективным антиоксидантом является убихинон (коэнзим Q₁₀) [9] – вещество эндогенной природы, обязательный компонент мембран митохондрий, лизосом, аппарата Гольджи, плазматических мембран. Коэнзим Q₁₀ в митохондриях участвует в синтезе АТФ как переносчик

электронов, сопрягающий процессы электронного транспорта и окислительного фосфорилирования. Коэнзим Q₁₀ является необходимым звеном для передачи электронов с комплексов I и II на комплекс III дыхательной цепи. При его недостатке (затруднении в передаче электронов по дыхательной цепи) комплексы I и III становятся основными генераторами супероксид радикалов [10,11,12]. В то же время, убихинон – единственный липидорастворимый антиоксидант, синтезирующийся в клетках животных и человека. Еще одно уникальное свойство коэнзима Q₁₀ – постоянная регенерация его окисленной формы с помощью ферментных систем организма и антиоксидантов неферментной природы (аскорбата, α-токоферола), что возвращает ему антиоксидантную активность.

Нормальный интервал концентраций CoQ₁₀ в плазме здоровых взрослых людей обычно составляет от 0,4 до 2,0 мкг/мл с небольшими популяционными вариациями (Табл. 1).

Табл. 1. Референсные интервалы концентраций CoQ₁₀ в плазме крови взрослых в различных популяциях

Популяция	Содержание в плазме, мкг/мл		Источник
	мужчины	женщины	
Финляндия	0,4 – 1,72	0,43 – 1,47	[13]
США	0,5 – 1,91	0,5 – 1,91	[14]
Великобритани я	0,227 – 1,432	0,227 – 1,432	[15]

Коэнзим Q («вездесущий хинон») у животных и человека

присутствует во всех тканях. Содержание его видо- и органоспецифично. Наибольшие количества CoQ₁₀ человека содержатся в тканях с высокими энергетическими затратами или метаболической активностью, таких как сердце (114 мкг/г), почки (67 мкг/г), печень (55 мкг/г) и мышцы (40 мкг/г). [16].

Применение коэнзима Q₁₀ при хронической сердечной недостаточности базируется на следующих положениях, доказанных экспериментальными и, частично, клиническими исследованиями: 1. концентрация АФК повышена в миокарде; 2. содержание коэнзима Q₁₀ в миокарде снижено; 3. Снижение концентрации Q₁₀ в плазме крови коррелирует с тяжестью ХСН и прогнозом заболевания 4. введение коэнзима Q₁₀ per os обеспечивает повышение его концентрации в крови и в миокарде; 5. повышение содержания коэнзима Q₁₀ в миокарде сопровождается кардиопротекторным эффектом.

В нашей лаборатории в опытах *in vivo* с использованием микродиализа миокарда впервые было показано, что в гипертрофированном миокарде спонтанно гипертензивных крыс содержание высокореактивного радикала ОН[•] повышено по сравнению с контрольными животными, а степень гипертрофии положительно коррелирует с уровнем АФК ($r=0.831$, $p<0.05$) (Рис. 1) [17,18]. Повышенный выброс АФК при ишемии и реперфузии миокарда подтвержден и в других лабораториях с использованием менее прямых методов определения [19, 20].

Опыты с определением содержания коэнзима в гипертрофированном и нормальном миокарде крыс показали, что у крыс с гипертрофией миокарда (крысы линии SHRSP) уровни коэнзима Q достоверно более низкие, чем у разновозрастных контрольных крыс WKY (Рис.2) [21, 22]. У больных с ХСН также отмечено более низкое содержание коэнзима Q₁₀ в миокарде, чем у контрольной группы здоровых лиц [23]. Степень дефицита коэнзима Q₁₀ в миокарде коррелирует с тяжестью заболевания [24]. Так у больных IV функционального класса сердечной недостаточности по классификации NYHA содержание коэнзима Q₁₀ достоверно ниже в биоптатах эндокарда, чем у больных I функционального класса [25].

Таким образом, имеется достаточно много собственных экспериментальных и литературных данных, которые могут служить основанием для попыток компенсации эндогенного дефицита коэнзима Q₁₀ путем его введения извне. К сожалению, в связи с нерастворимостью в воде, относительно небольшой растворимостью в жирах и достаточно большой молекулярной массой коэнзима Q₁₀, биодоступность его, определенная в опытах на крысах, составляет всего около 2-3% [26]. Определение абсолютной биодоступности CoQ₁₀ у человека на сегодня невозможно из-за отсутствия форм для внутривенного введения. Поэтому большинство исследований фармакокинетики CoQ₁₀ проведено при пероральном и внутримышечном введении.

У человека после приема CoQ₁₀ натощак *perosego* плазменные уровни начинают медленно повышаться на протяжении первых 1-2 часов [27]. Время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) наблюдается в интервале 6-8 часов [28]. Кинетика процесса абсорбции носит нелинейный характер, что часто связано с механизмами активного транспорта, и была описана у здоровых добровольцев как функция нулевого порядка [29]. Нелинейность кинетики всасывания CoQ₁₀ подтверждается уменьшающимся приростом концентраций в плазме при увеличении дозы. В исследовании Shults [30] показано, что увеличение ежедневного потребления в четыре раза (с 300 до 1200 мг) повысило плазменные уровни лишь в 2,5 раза (с 1,4 до 3,4 мкг/мл). Механизмы всасывания CoQ₁₀ достигают насыщения при дозах 2400 мг в день и дальнейшее увеличение дозы до 3000 мг в день не вызывает увеличения концентраций в плазме. Следовательно, абсорбция CoQ₁₀ ограничена, и процент абсорбции падает с увеличением дозы.

На степень всасывания вещества наибольшее влияние оказывают физико-химические свойства его субстанции (физическое состояние, степень дисперсности и т.д.) и состав препарата. В нашей лаборатории проведена сравнительная оценка фармакокинетики и биодоступности CoQ₁₀ после однократного введения внутрь крысам порошка субстанции CoQ₁₀, раствора солюбилизированной субстанции в составе препарата «Кудесан» раствор, таблеток «Кудесан форте» («Аквион», Россия). Представленные на Рис. 3

результаты демонстрируют преимущества модифицированных субстанций коэнзима Q_{10} в составе препаратов «Кудесан» и «Кудесан форте», биодоступность которых была в 2,5-3 раза выше, чем у порошка коэнзима Q_{10} . [31].. Общее количество коэнзима Q_{10} в плазме крови могло отличаться в 3-7 раз, в зависимости от введенной формы препарата.

Однократное пероральное введение препаратов «Кудесан» и «Кудесан форте» крысам в достаточно большой дозе 30 мг/кг через 24 часа приводило не только к многократному повышению содержания коэнзима Q_{10} в плазме крови, но и к достоверному (хотя и незначительному) повышению его содержания в миокарде [32].

Хроническое введение препарата «Кудесан» в дозе 10 мг/кг в течение 6 недель приводило к повышению содержания коэнзима Q_{10} в плазме крови в 15 раз, тогда как содержание в миокарде достоверно возросло на 60 % [33, 34].

Таким образом, в связи с особенностями фармакокинетики коэнзима Q_{10} препарат должен назначаться длительно с целью повышения его содержания в ткани сердца и оказания кардиопротекторного эффекта.

Кардиопротекторное действие коэнзима Q_{10} многократно и убедительно показано в эксперименте. Так в наших исследованиях хроническое введение коэнзима Q_{10} крысам уменьшало зону инфаркта у крыс после перевязки коронарной артерии более, чем на 40%, и уменьшало постинфарктную гипертрофию [35]. Было показано, что

после предварительного введения коэнзима Q_{10} контрактальная функция изолированного сердца (систолическое давление) и дилатационная функция (конечно-диастолическое давление в левом желудочке) значительно меньше страдали после периода ишемии – реперфузии, чем у контрольных животных [36]. Одним из механизмов кардиопротекторного действия коэнзима Q_{10} может быть ингибирование временных пор в мембране митохондрий, открывающихся под действием АФК [37].

Длительный регулярный прием CoQ_{10} позволяет восполнить его дефицит в крови и тканях пациентов, приводя к значительному улучшению функциональных показателей миокарда, сокращению потребности в сопутствующем лечении сердечно-сосудистыми препаратами при полном отсутствии токсичности [24, 38, 39]. Улучшение функции миокарда становилось заметным через месяц после начала приема CoQ_{10} , через 6 месяцев достигало максимума и в дальнейшем оставалось стабильным на фоне приема кофермента. После прекращения приема через 1 месяц показатели сердечной функции начинали снижаться и возвращались к прежним значениям спустя 3-6 месяцев [40, 41].

Масштабное исследование Morisco и соавт. [42], продолжавшееся 1 год, включало 641 пациента с застойной сердечной недостаточностью. Половина пациентов получали 2 мг/кг в день CoQ_{10} в дополнение к стандартной терапии, другая половина – плацебо. Через год у всех пациентов,

принимавших CoQ₁₀, значительно уменьшилась тяжесть симптомов и частота госпитализаций по причине сердечной недостаточности при отсутствии улучшений в группе плацебо.

В 173 медицинских центрах Италии в 1994 г. было проведено открытое постмаркетинговое исследование клинической эффективности и безопасности CoQ₁₀ у больных ХСН II и III функциональных классов [43]. Из 2664 опрошенных больных, принимавших CoQ₁₀, у 78% снижался цианоз, у 78,6% уменьшались отеки, у 63% - реже ощущалась аритмия и у 73% - головокружение. 54% больных отметили уменьшение выраженности трех и более симптомов, при этом только 0,75% пациентов жаловались на побочные явления, связанные с приемом CoQ₁₀.

Мета-анализ, проведенный в 2003 г. Mortensen и соавт. [46], оценил результаты 13 двойных слепых рандомизированных исследований эффективности применения CoQ₁₀ при ХСН, включавших в сумме 1000 леченых пациентов. Только в 3 исследованиях, представляющих 100 леченых больных, не было выявлено признаков улучшений состояния. В остальных и по сумме всех работ были получены достоверные свидетельства улучшения функционального класса больных, повышения толерантности к физической нагрузке и снижения частоты госпитализации.

Сочетание таких биохимических функций убихинона как непосредственное участие в процессах синтеза энергии в

качестве переносчика электронов и его потенциал эффективного антиоксиданта, регенерируемого *in vivo*, в совокупности с безопасностью приема в широком диапазоне доз представляет CoQ₁₀ «идеальным терапевтическим агентом для лечения ишемического-реперфузионного повреждения миокарда» [47].

Действительно, клинические исследования в области сердечно-сосудистой хирургии выявили эффективность предварительного приема CoQ₁₀ (длительного перорального по 30-150 мг/день в течение 6 - 14 дней или внутривенного введения) перед операциями на сердце или сосудах. После замены сердечного клапана [48] в периоде восстановления у пациентов, получавших кофермент, реже отмечался сниженный минутный сердечный выброс. Внутривенное введение 5 мг/кг CoQ₁₀ за два часа до аортокоронарного шунтирования [49] повышало ударный индекс левого желудочка в постоперационном периоде. Длительный прием CoQ₁₀ внутрь перед предстоящей операцией шунтирования постоперационно повышал сердечный индекс и фракцию выброса левого желудочка, сокращал время восстановления пациентов [50], снижал количество аритмий и содержание перекиси липидов (TBARS) в крови венечного синуса [51]. Прием CoQ₁₀ по 150 мг в день в течение недели перед операцией на брюшной аорте уменьшал количество признаков окислительных повреждений в крови пациентов [52]. Недавно была опубликована работа индийских хирургов, которые за 7-10 дней до плановой операции аорто-

коронарного шунтирования 15 больным назначали по 150-180 мг коэнзима Q₁₀ внутрь ежедневно (15 больных – контрольная группа) [53]. У больных, получавших коэнзим Q₁₀, было меньше случаев реперфузионных аритмий, лучше восстанавливалась сократительная функция сердца и был короче период госпитализации.

В то же время, однократный прием внутрь даже большой дозы – 600 мг CoQ₁₀ за 12 часов до коронарной реваскуляризации не вызвал ни одного заметного эффекта [54], что доказывает необходимость назначения курсового приема CoQ₁₀ перед кардиохирургическим вмешательством.

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование [55] включало 144 больных после острого инфаркта миокарда, 73 из которых получали CoQ₁₀ на фоне стандартной терапии. У этих пациентов в течение года наблюдения в два раза реже случались сердечно-сосудистые события (24% против 45%, $p < 0,02$), нефатальные повторные инфаркты (13,7% против 25%, $p < 0,05$) и кардиальная смерть.

Одним из возможных путей реализации кардиопротекторного действия CoQ₁₀ является предотвращение синдрома удлиненного Q-T-интервала, который сопряжен с большей частотой смерти больных с инфарктом миокарда. В исследовании [56] в течение 1 года наблюдали 61 больного с острым инфарктом миокарда. Пациенты через 6 часов от начала инфаркта получали либо плацебо, либо CoQ₁₀ (100 мг/день) и селен (500 мг/день) на фоне одинаковой терапии. В контрольной группе у 40%

больных отмечали удлинение интервала Q-T, что не наблюдалось в группе пациентов, получавших антиоксиданты. За год наблюдения среди пациентов, принимавших антиоксиданты, умер лишь один (по причине некардиального характера); в контрольной группе больных смертность составила 20% (6 человек).

В работе Sander и совт. [57] анализировали результаты 10 исследований, в которых регистрировали фракцию выброса и 2 исследования, в которых измеряли сердечный выброс у больных сердечной недостаточностью, которые принимали от 60 до 200 мг/день коэнзима Q₁₀ в течение от 1 до 6 месяцев. В среднем, фракция выброса возросла на 3,7%, а сердечный выброс – на 0.28 л/мин.

Убедительные данные о роли коэнзима в прогрессировании и прогнозе сердечной недостаточности были получены в исследовании Molynieux и соавт. [58]. Авторы работы периодически обследовали группу из 236 больных (средний возраст 77 года), у которых измеряли содержание в крови коэнзима Q₁₀, NT-проBNP и ряд других показателей за время до 5,8 лет. Детальный статистический анализ позволил сделать заключение, что существует тесная корреляция между снижением уровня коэнзима Q₁₀ и смертностью больных с ХСН. Эта связь была даже более сильной, чем зависимость от уровня NT-проBNP.

Заключение: Имеющиеся экспериментальные и клинические данные убедительно свидетельствуют о положительном влиянии коэнзима Q₁₀ у больных хронической сердечной

недостаточностью при условии выбора оптимальной лекарственной формы, достаточной дозировки и длительного применения (более 1-3 месяцев). В связи с тем, что эффективность коэнзима Q10 зависит от его концентрации в крови после перорального приема, величина дозы в свою очередь зависит от биодоступности применяемой формы коэнзима Q10. Так для жирорастворимой формы коэнзима Q10 (менее биодоступной формы) доза составляет 100-300 мг/сут. Теоретически, для более биодоступных форм дозировка может быть ниже во столько раз, во сколько больше биодоступность относительно жирорастворимой формы.

Предварительный прием (за 7-10 дней) препаратов коэнзима оказывается полезным перед плановыми операциями по восстановлению коронарного кровотока и других состояниях, сопровождающихся ишемией – реперфузией. Для мгновенного повышения концентрации коэнзима Q10 в крови, что абсолютно необходимо для быстрого повышения его содержания в миокарде, очевидна необходимость в разработке внутривенных форм препарата коэнзима Q₁₀, которые будут полезны в экстренных случаях (например, при восстановлении коронарного кровотока при инфаркте).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mak S and Newton G.E. The Oxidative Stress Hypothesis of Congestive Heart Failure: Radical Thoughts *Chest* 2001;120;2035-2046

2. Stocker, R, and Keaney J.F., Jr. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84: 1381–1478
3. Tain YL, Baylis C. Dissecting the causes of oxidative stress in an in vivo model of hypertension. *Hypertension*. 2006; 48: 828–829
4. Addabbo F.;Montagnani M.; Goligorsky M.S. Mitochondria and Reactive Oxygen Species *Hypertension*. 2009;53:885
5. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А.- Новосибирск: АРТА, 2008. – 284
6. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Мурашев А.Н., Рууге Э.К., Медведев О.С. Роль свободных радикалов кислорода в повышенной чувствительности гипертрофированного миокарда крысы к ишемии// *Биохимия*.2004. Т.69, № 3. С.386-392.
7. Dhalla AK, Hill MF, Singal PK. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:506–514
8. Hill MF, Singal PK. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:2414–2420
9. Аронов Д.М. Что важно знать практическому врачу об убихиноне (коэнзиме Q10). *Русский медицинский журнал*. 2006, 14(4), 223-230

10. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol.* 2003;552:335–344
11. Chen Q, Vazquez EJ, Moghaddas S, Hoppel CL, Lesnefsky EJ. Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III. *J Biol Chem.* 2003;278:36027–36031
12. Madamanchi N.R. and Runge M.S. Mitochondrial Dysfunction in Atherosclerosis *Circ. Res.* 2007;100:460-473
13. Kaikkonen J., Tuomainen E-P., Nyysönen K., Salonen J.T. Coenzyme Q10: Absorption, antioxidative properties, determinants, and plasma levels. *Free Radic Res* 2002;36:389-397
14. 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
15. 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. V. 51. № 12. P. 2380-2382
16. Turunen M., Olsson J., Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochimica and Biophysica Acta* 2004, 1660: 171-199

17. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Мурашев А.Н., Рууге Э.К., Медведев О.С. Усиленная продукция гидроксильных радикалов в гипертрофированном миокарде крысы: микродиализное исследование *in vivo*// *Биофизика*. 2003. Т.48, №1. С.97-10
18. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Murashev A.N., Ruuge E.K. Elevated hydroxyl radical generation in hypertrophied myocardium of SHR-SP estimated in vivo by microdialysis with salicylate// *American Journal of Hypertension*. 2002. V.15, N4(Part2). P.147A-148A
19. Pisarenko, O.I., et al., Metabolic and antioxidant effects of R(+/-)-N6-(2-phenylisopropyl)-adenosine following regional ischemia and reperfusion in canine myocardium. *Biochim Biophys Acta*, 1997. 1361(3): p. 295-303
20. Maulik, N., et al., Dietary coenzyme Q(10) supplement renders swine hearts resistant to ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000. 278(4): p. H1084-90
21. Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Murashev A.N., Medvedev O.S. The deficit of coenzyme Q in hypertrophied myocardium of the rats with arterial hypertension// *Journal of Hypertension*. 2005. S355-S356. (Abstract Book of Fifteenth European Meeting on Hypertension, Milan, Italy, June 17/21, 2005)
22. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Murashev A.N., Medvedev O.S. Depletion of Coenzyme Q Content in Myocardium of SHRSP During Aging. *Physiological*

- Research*. 2008. V.57, N^o 3. P. 48P. (Proceeding of the 13th International SHR Symposium, June 20-22, 2008, Prague, Czech Republic
23. Werbach M.R. .Nutritional influences on illness. Tarzana, CA; Third Line Press, 1998
 24. Littarru G.P., Ho L., Folkers K. Coenzyme Q10 in human heart disease. Part I and Part II. *Internat J Vit Nutr Res* 1972;42:n.2,291-305, n. 3:413 -434
 25. Folkers K., Vadhanavikit S., Mortensen S.A. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, 82: 901-904
 26. Zhang Y., Aberg F., Appelkvist E.L., Dallner G., Ernster L. Uptake of dietary coenzyme Q10 supplement is limited in rats. *J. Nutrition*, 1995, 125:446-453
 27. Miles M.V., Horn P., Miles L., Tang P., Steele P., DeGrauw T. Bioequivalence of coenzyme Q₁₀ from over-the-counter supplements. *Nutr Res* 2002. 22:919-929
 28. Miles M.V. The uptake and distribution of coenzyme Q(10). *Mitochondrion* 2007;7S:S72-S77
 29. Tomono Y., Hasegawa J., Seki T., Motegi K., Morishita N. Pharmacokinetic study of deuterium-labelled coenzyme Q10 in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986;24:536-541
 30. Shults C.W., Beal M.F., Song D., Fontaine D. Pilot trial of high dosages of coenzyme Q10 in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004;188:491-494

31. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Биодоступность коэнзима Q₁₀ в различных лекарственных формах// *Химико-фармацевтический журнал*. 2009. Т. 43, № 8. С. 46-49
32. Gorodetskaya E., Kalenikova E., Medvedev O. Increase of coenzyme Q₁₀ level in rat myocardium after single administration of nanotechnologically prepared coenzyme Q₁₀. Конгресс Европейского общества по изучению гипертонии, Милан, Италия, июнь 2009 (ESCCongress)// *Journal of Hypertension*. 2009. Suppl. 4.S139
33. Лакомкин В.Л., Коновалова Г.Г., Каленикова Е.И., Заббарова И.В., Тихазе А.К., Цыплёнкова В.Г., Ланкин В.З. Защита коэнзимом Q миокарда крыс при окислительном стрессе, индуцируемом пероксидом водорода// *Биохимия*. 2004. Т.69, №5. С.639-646
34. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Коновалова Г.Г., Медведев О.С., Рууге Э.К., Ланкин В.З. Влияние длительного введения и последующей отмены коэнзима Q₁₀ на его содержание в миокарде и сыворотке крови крыс// *Фармация*. 2009. N 2. С. 42-44
35. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Колокольчикова Е.Г., Шашурин Д.А., Медведев О.С. Хроническое введение коэнзима Q₁₀ ограничивает постинфарктное ремоделирование миокарда у крыс// *Биохимия*. 2007. Т.72, №3. С.407-415

36. Лакомкин В.Л., Коркина О.В., Цыпленкова В.Г., Тимошин А.А., Руге Э.К., Капелько В.И. Защитное действие убихинона (коэнзима Q10) при ишемии и реперфузии сердца. *Кардиология* 2002,12, 51-55
37. Sagach V. F., Vavilova G. L., Rudyk O. V. et al.: Inhibition of mitochondrial transition pore as a mechanism of cardioprotective effect of coenzyme Q₁₀. *Fiziol. Zh.* 2007,53 (4), 35-38
38. Langsjoen P.H., Vadhanavikit S., Folkers K. Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q₁₀. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.* 1985;82:4240-4244
39. Mortensen S.A., Vadhanavikit S., Muratsu K., Folkers K. Coenzyme Q₁₀: clinical benefits with biochemical correlates suggesting a scientific breakthrough in the management of chronic heart failure. *Int J Tissue React* 1990;12(3):155-162
40. Langsjoen H.A., Langsjoen P.H., Langsjoen P.H., Willis R., Folkers K. Usefulness of coenzyme Q₁₀ in clinical cardiology; a long-term study. *Mol Asp of Medicine* 1994;15 Suppl:s165-s175
41. Mortensen S.A., Bouchelouche P., Muratsu K., Folkers K. Clinical decline and relaps of cardiac patients on coenzyme Q₁₀ withdrawal. In: *Biomed. and Clin. Aspects of Coenzyme Q*. Ed. K.Folkers and Y.Yamamura/ Elsevier, Amsterdam;1986;5:281-290

42. Morisco C., Trimarco B., Condorelli M. Effect of coenzyme Q₁₀ therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Investig* 1993;71(suppl 8):S134-S136
43. Baggio E, Gandini R, Plancher AC, Passeri M, Carmosino G. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in heart failure. CoQ₁₀ Drug Surveillance Investigators. *Mol Aspects Med*, Jan 1994; 15 Suppl: s287-s294.
44. Khatta M., Alexander B.S., Krichten C.M., et al. The effect of coenzyme Q₁₀ in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2000;132:636-640
45. Watson P.S., Scalia G.M., Galbraith A., et al. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1549-1552
46. Mortensen SA Overview on coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of "Q-symbio"--a multinational trial. *Biofactors*, Jan 2003; 18(1-4): 79-89
47. Whitman G.J.R., Niibori K., Yokoyama H., Crestanello J.A., Lingle D.M., Momeny R. The mechanisms of coenzyme Q₁₀ as therapy for myocardial ischemia reperfusion injury. *Molec Aspects Med* 1997;18(Supplement):s195-s203
48. Tanaka J., Tominaga R., Yoshitoshi M., Matsui K., Komori M., Sese A., Yasui H., Tokunaga K. Coenzyme Q₁₀: the

- prophylactic effect on low cardiac output following cardiac valve replacement. *Annals of Thoracic Surgery* 1982;33(2):145-151
49. Sunamori M., Tanaka H., Maruyama T., Sultan I., Sakamoto T., Suzuki A. Clinical experience of coenzyme Q₁₀ to enhance intraoperative myocardial protection in coronary artery revascularization. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;5(suppl 2):297-300
50. Judy W.V., Stogsdill W.W., Folkers K. Myocardial preservation by therapy with coenzyme Q₁₀ during heart surgery. *Clinical Investigator* 1993;71(Suppl 8):155-161
51. Chello M., Mastroberto P., Romano R., Bevacqua E., Pantaleo D., Ascione R., Marchese A.R., Spampinato N. Protection by coenzyme Q₁₀ from myocardial reperfusion injury during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1994;58(5):1427-1432
52. Chello M., Mastroberto P., Romano R., Castaldo P., Bevacqua E., Marchese A.R. Protection by coenzyme Q₁₀ of tissue reperfusion injury during abdominal aortic cross-clamping. *J Cardiovasc Surg (Torino)*1996;37(3): 229-235
53. Makhija, C Sendasgupta, U Kiran, R Lakshmy, MP Hote, SK Choudhary, B Airan, and R Abraham The role of oral coenzyme Q₁₀ in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, December 1, 2008; 22(6): 832-839

54. Taggart D.P., Jenkins M., Hooper J., Hadjinikolas L., Kemp M., Hue D., Bennett G. Effects of short-term supplementation with coenzyme Q₁₀ on myocardial protection during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61(3):829-833
55. Singh RB, Neki NS, Kartikey K, Pella D, Kumar A, Niaz MA, Thakur AS. Effect of coenzyme Q₁₀ on risk of atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction. *Mol Cell Biochem*, Apr 2003; 246(1-2): 75-82
56. Kuklinski B, Weissenbacher E, Fahnrich A. Coenzyme Q₁₀ and antioxidants in acute myocardial infarction. *Mol Aspects Med*, Jan 1994; 15 Suppl: s143-147
57. 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
58. Molyneux SL, [Florkowski CM](#), [George PM](#), et al. Coenzyme Q₁₀: an independent predictor of mortality in chronic heart failure // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Oct. – № 52 (18). – P.1435–1441

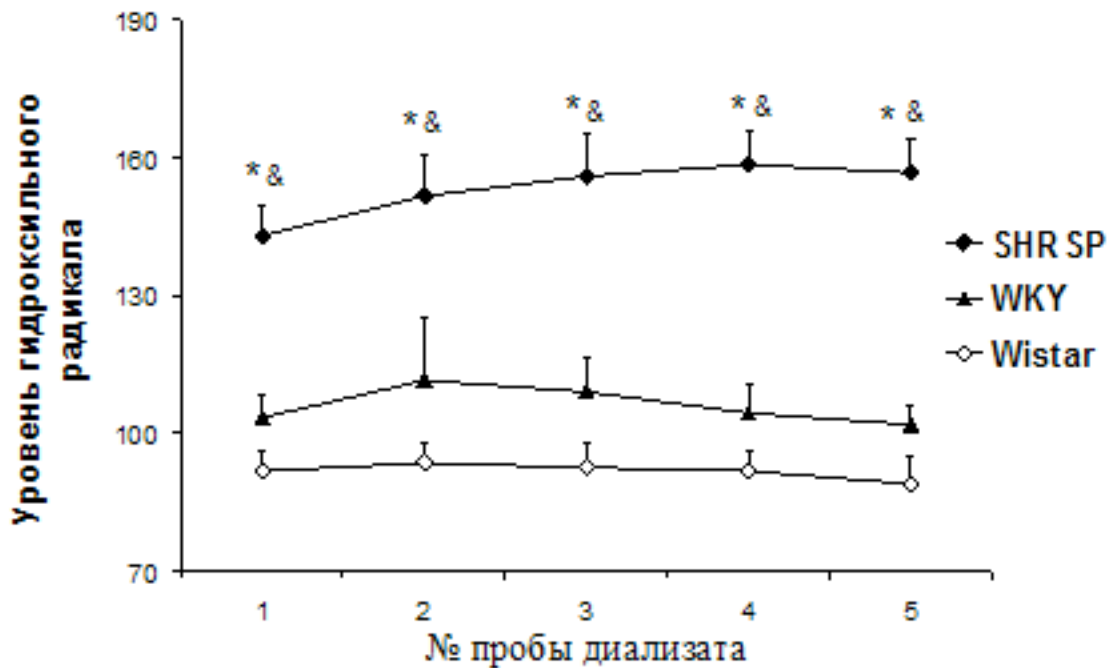


Рис 1. Сравнение уровней радикала OH^\cdot в миокарде спонтанно-гипертензивных крыс (SHRSP), контрольных крыс линии WKY и крыс линии Вистар (микродиализное исследование). (Модификация из работ [17, 18])

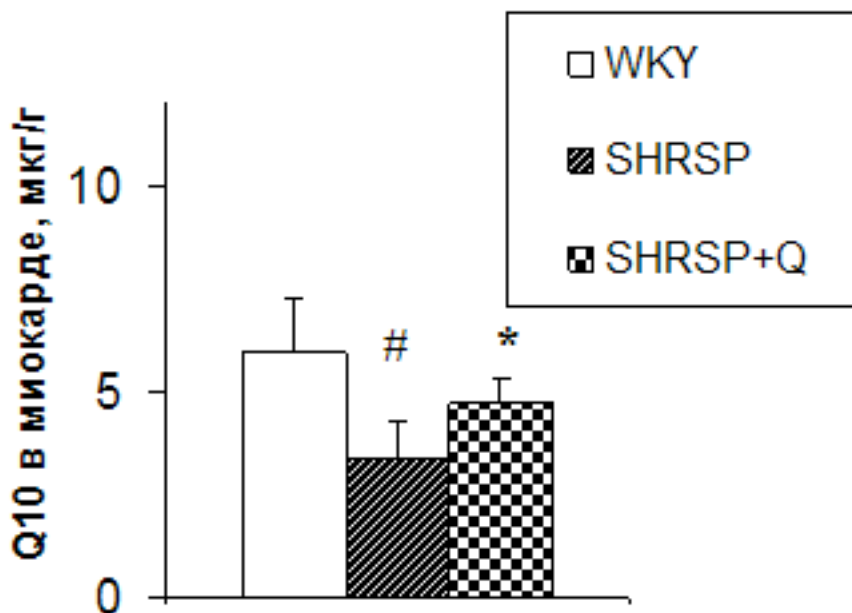


Рис. 2. Уровни CoQ_{10} (мкг/г) в миокарде левого желудочка крыс различных групп

Достоверность различий: # - WKY vs SHRSP; * - SHRSP vs SHRSP+Q

[21, 22].

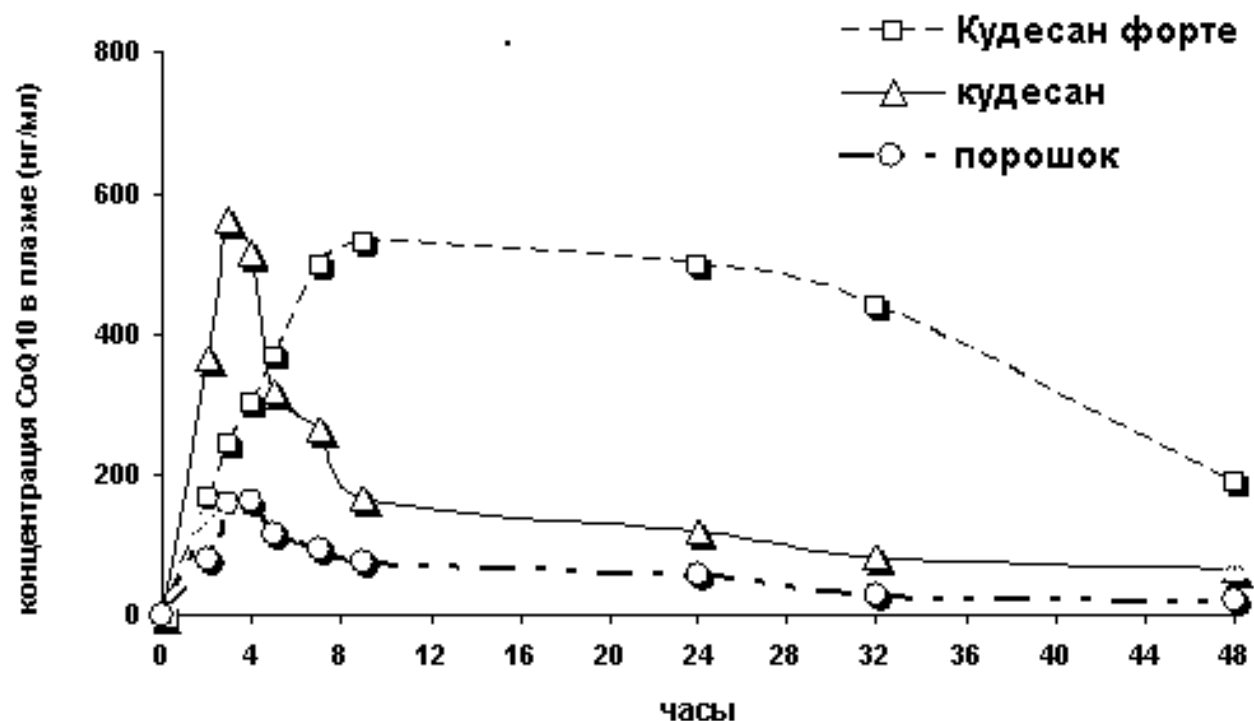


Рис. 3. Кинетические кривые зависимости концентрация-время при введении внутрь различных лекарственных форм CoQ_{10} (10 мг CoQ_{10} /кг). [31].