

ОГЛЯДИ

УДК 577.161.6:616.1

О.Б. Кучменко

Фізіологічні аспекти застосування убихінону за умов серцево-судинної патології

Убихинон (коензим Q_{10}) играет ключевую роль в жизнедеятельности клетки и организма в целом как компонент цепи транспорта электронов митохондрий, антиоксидант, регулятор экспрессии генов, процесса апоптоза. Дефицит убихинона наблюдается у пациентов с достаточно широким кругом патологий сердечно-сосудистой системы, в частности с сердечной недостаточностью, кардиомиопатиями, гиперлипидемиями и т.д. Позитивный эффект от использования убихинона показан во многих исследованиях. Убихинон – средство метаболического действия и может быть рекомендован пациентам в качестве добавки к традиционному лечению.

Особливості перетворення, накопичення та використання енергії в міокарді, що відрізняються від таких в інших м'язових органах, сформувалися в процесі філогенезу на основі функції серця як центрального органа кровообігу, який безперервно працює протягом усього життя організму.

Серце є одним із органів з високим рівнем аеробного метаболізму. При масі, що складає всього 0,5% від маси тіла, воно використовує близько 10 % усього кисню, який споживається організмом, при цьому лише невелика частина кисню (близько 2 %) використовується на утворення активних форм кисню (АФК), а 95–98 % – для утворення аденозинтрифосфату (АТФ) [1, 17, 18, 30]. Основною функцією серцевого м'яза є виконання механічної роботи в циклі скорочення–розслаблення, що регулярно повторюються. Ця його специфічна функція позначається як на особливостях будови клітин, так і на характері внутрішньоклітинних метаболічних процесів. Показано, що близько 34 % об'єму кардіоміоцитів займають мітохондрії [17]. Біоенергетичні

процеси відіграють головну роль у регуляції функціональної активності міокарда в спокої та під час роботи [34, 56]. Запаси енергії в міокарді у вигляді макроергічних фосфатів, глікогену і тригліцеридів невеликі та можуть забезпечити повноцінну функцію серця за аеробних умов тільки протягом декількох хвилин. Серце використовує в основному екстреміокардіальні джерела енергії та потребує безперервного перетворення субстратів у високоенергетичні фосфати [17, 18, 34].

Для синтезу АТФ в енергетичних реакціях серце використовує глюкозу, вільні жирні кислоти, молочну та піровиноградну кислоти, кетонів тіла й амінокислоти (рис.1). Переважне використання того чи іншого субстрату залежить від функціонального стану серця, співвідношення субстратів у артеріальній крові та рівня оксигенації крові, що надходить до міокарда. За нормальних аеробних умов основна частина енергії утворюється при окисненні вільних жирних кислот (близько 70 % АТФ), що конкурує з реакцією окиснення глюкози [1, 17, 18, 30, 34].

© О.Б. Кучменко

Показано, що розвиток серцевої недостатності, незалежно від причини виникнення, асоційований із зменшенням активності мітохондріального ланцюга транспорту електронів, роз'єднанням окиснювального фосфорилування, що призводить до зниження продукції АТФ. Усе це спричинює вторинну дисрегуляцію багатьох клітинних процесів, що є важливими для виконання серцем своєї основної функції [1, 30, 34, 48]. Порушення енергозабезпечення міокарда, незалежно від причин, може відігравати ключову роль у прогресуванні багатьох захворювань серця різної етіології.

Убіхінони є 2,3-диметокси-5-метил-1-4-бензохінонами з поліізопреноїдним бічним ланцюгом в 6-му положенні. Вони належать

до групи природних біологічно активних хінонів і таких біосинтетично споріднених сполук, як вітамін Е, К, пластохінони [3, 13, 24].

Усі досліджувані тканини ссавців містять коензим Q_{10} (CoQ_{10}), виключенням є тканини щурів (CoQ_9 – 90 %, CoQ_{10} – 10 %, слідові кількості CoQ_7 і CoQ_8) [3]. У людини найбільша концентрація убіхінону в тканинах серця (114 мкг/г) і нирок (66,5 мкг/г), а найменша – в тканинах легенів (7,9 мкг/г). Вміст убіхінону в крові людини становить 0,52 мкг/мл \pm 0,2 мкг/мл; стан, при якому серцевий м'яз втрачає 75 % убіхінону, межує з передсмертним [3, 15, 16]. Подібно до α -токоферолу, убіхінон у найбільших кількостях міститься в органах з високою інтенсивністю метаболізму – серці, печінці та нирках.

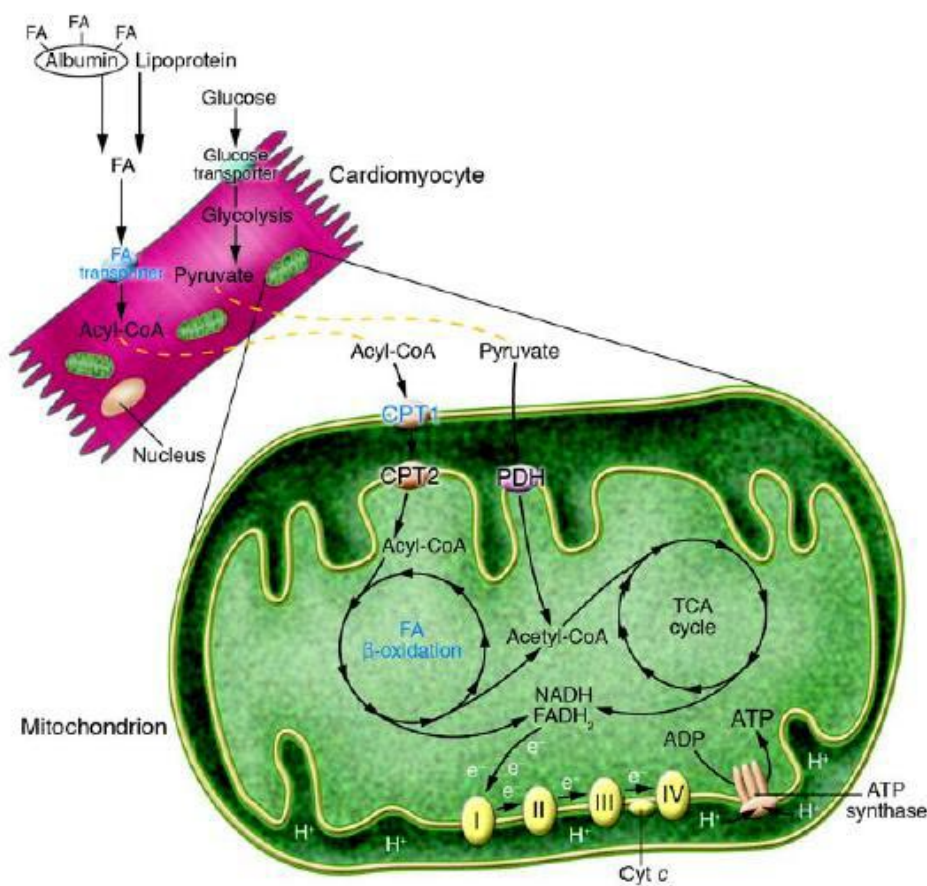


Рис.1. Схема основних шляхів, залучених до енергетичного метаболізму міокарда [12]. FA – вільні жирні кислоти, TCA – цикл трикарбонних кислот

Відновлена форма убіхінону – убіхінол (QH_2) – є активним антиоксидантом, причому в клітинах до 70 % убіхінону може знаходитись у відновленій формі (рис.2) [13]. Убіхінон є коферментом оксидоредуктазних ферментних систем електронно-транспортного ланцюга мітохондрій, що визначає надзвичайну важливість його застосування в клініці, особливо відносно клітин з високим рівнем метаболічної активності, таких, як кардіоміоцити [3, 4, 13, 24, 45]. Іншою важливою властивістю убіхінону є функціонування його як антиоксиданта. Він є єдиним природним жиророзчинним антиоксидантом, для регенерації якого в організмі існують спеціальні ферментні системи [3, 4, 11, 13, 15, 24]. Убіхінон бере участь у регенерації відновленої форми α -токоферолу [23] та у регуляції структурно-функціонального стану мембранних структур клітини [3, 4, 11, 13, 15, 24]. Застосування антиоксидантів із групи убіхінонів стабілізує клітинну мембрану та сприяє збереженню запасів аденіннуклеотидів, відновленню концентрації

АТФ і скоротливої функції міокарда. Дослідження останніх десяти років свідчать також про його функції як регулятора процесів експресії генів, сигнальної трансдукції, в тому числі апоптозу [4].

У кардіологічній практиці убіхінон було застосовано вперше Yamatuna у пацієнтів з серцевою недостатністю [70]. Використання якого за даної патології спочатку було направлено на корекцію дефіциту CoQ_{10} у плазмі та тканинах міокарда, бо ступінь його дефіциту прямо корелює з послабленням функціонування лівого шлуночка [50]. Показано, що екзогенний CoQ_{10} у клітинах з його дефіцитом інкорпорується в мітохондрії [52].

Роль дисбалансу функціонування про-й антиоксидантних систем і розвитку окиснювального стресу у виникненні та розвитку багатьох патологічних станів нині не викликає жодних сумнівів [6, 10, 11]. Зокрема, показано значення вільних радикалів у пошкодженні клітин при ішемії–реперфузії. Завдяки антиоксидантним властивостям і локалізації в клітині CoQ_{10} може бути важливим потенційним терапевтичним агентом. Зокрема, R^{31} ЯМР-спектроскопія показала збільшення вмісту в клітинах високоенергетичного фосфату при застосування Q_{10} на моделі ішемії–реперфузії [23].

Починаючи з 60-х рр. ХХ ст. було проведено близько 20 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень з вивчення ефективності використання CoQ_{10} у пацієнтів з первинною та вторинною серцевою недостатністю. Достовірне покращення функціонального статусу міокарда спостерігалось вже через 1 міс після початку прийому CoQ_{10} з максимальним покращенням через 6 міс, і цей стан підтримувався у переважній більшості пацієнтів. Припинення CoQ_{10} -терапії призводило до погіршення функціонального стану міокарда вже протягом місяця та повернення показників до стану, що був до початку лікування протягом 3–6

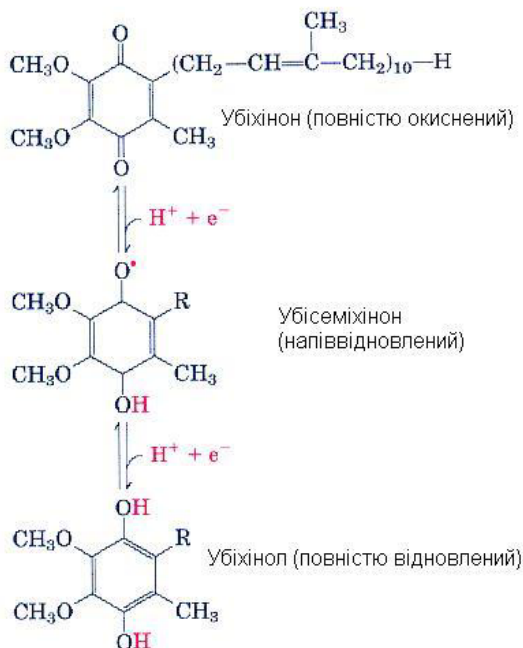


Рис.2. Форми коферменту Q (R – 10 ізопренілових одиниць)

міс [42]. Повернення до вихідного стану показників функціональної активності серця після припинення прийому CoQ_{10} показано і іншими авторами [49].

У деяких дослідженнях з вивчення ефективності використання CoQ_{10} за ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії не було показано позитивного ефекту, можливою причиною чого може бути або недостатня доза препарату, або його недостатнє засвоєння на фоні дегенеративного ураження мускулатури серця [2]. У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю прийом CoQ_{10} сприяв поліпшенню таких показників, як хвилинний об'єм серця, справляючи позитивний інотропний ефект на міокард і слабку вазодилатацію [60].

При вивченні захисної дії CoQ_{10} на функцію мітохондрій серця собаки встановлено, що він сприяє збереженню АТФ у клітинах міокарда при нестачі кисню в крові. Мітохондрії серцевого м'яза здатні приєднувати та накопичувати убіхінони та їх гомологи, підтримувати стабільність окисно-відновного стану. Захисну дію убіхінонів при тривалій ішемії пов'язують з їх здатністю підтримувати ультраструктуру мембран, запас АТФ в тканинах, окисне фосфорилування, попереджати перевантаження іонами кальцію. При експериментальній ішемії міокарда у собак CoQ_{10} сприяє нормалізації вмісту АТФ, лактату та креатинфосфату, попереджає порушення скоротливої здатності міокарда. Убіхінони суттєво знижують вміст ендогенних перекисних ліпідів у мітохондріях серця [16]. Використання CoQ_{10} (10 мг/кг маси тіла/добу) у собак з серцевою недостатністю збільшувало концентрацію CoQ_{10} в плазмі крові, але не в міокарді, зменшувало гіпертрофію серця [29].

Діастола є чутливою фазою серцевого циклу, під час якої відбувається АТФ-залежний кліренс іонів кальцію, що необхідно для розриву актин-міозинових зв'язків; вона потребує більшої кількості енергії

і, таким чином, процес діастолічного розслаблення є енергетично залежним і, відповідно, CoQ_{10} -залежним процесом [1, 17, 30]. Відомо, що діастолічна дисфункція є ранньою стадією міокардіальної дисфункції, вона часто передує іншим стадіям розвитку застійної серцевої недостатності та інших клінічних синдромів [40]. При застосуванні CoQ_{10} відмічається покращення діастолічної функції, функціонального класу за New York Heart Association (NYHA), зменшення гіпертрофії лівого шлуночка, нормалізація кров'яного тиску та зменшення потреби в антигіпертензивній терапії у пацієнтів з гіпертонічною хворобою серця [32, 43, 44, 54]. Отже, покращення показників діастолічної функції при застосуванні CoQ_{10} проявляється раніше і є більш стійким порівняно з аналогічними показниками систолічної функції. Діастолічна дисфункція досить легко діагностується неінвазивними методами, а її корекція CoQ_{10} може мати значний позитивний клінічний ефект.

Перші дослідження можливості використання CoQ_{10} при стенокардії були зроблені Ніаса та співавт. [31]. Пацієнти отримували препарат внутрішньовенно, в результаті цього спостерігалось підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Попередження пролонгації QT-інтервалу, яка спряжена з більш частою кардіальною смертю, особливо у хворих з інфарктом міокарда, може бути пояснене підсиленням біоенергетичних процесів у міокарді, покращенням функціонування Na^+ , K^+ -АТФази, що оптимізує реполяризацію мембран [2].

При лікуванні CoQ_{10} (перорально по 0,03 г 3 рази на день протягом 3–4 тиж) хворих на інфаркт міокарда встановлено зменшення больового синдрому, частого серцебиття, задишки, порушень ритму й ознак недостатності кровообігу. Відмічена більш чітка динаміка зниження вмісту кардіо-селективних ферментів і цАМФ у хворих

на інфаркт міокарда порівняно з такими ж хворими, які отримували плацебо. До початку терапії спостерігається достовірне підвищення вмісту кортизолу, простагландину E_2 , активності реніну плазми (разом із інтенсифікацією ПОЛ); після курсового лікування CoQ_9 відмічено їх достовірне зниження. При інфаркті міокарда знижується його контрактильність, після курсу лікування CoQ_9 вона достовірно збільшується [16]. Показано, що CoQ_{10} при введенні перорально (120 мг/добу) протягом 28 діб пацієнтам з гострим інфарктом міокарда достовірно попереджав аритмію, недостатність функціонування лівого шлуночка, зменшував вміст дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, підвищував вміст антиоксидантних вітамінів А, Е, С, β -каротину (вміст яких зменшувався при гострому інфаркті міокарда). Проте автори припускають, що такого протективного ефекту CoQ_{10} при гострому інфаркті міокарда можна досягти тільки при його використанні протягом перших 3 діб після прояву симптомів [65].

За умов призначення CoQ_{10} у дозі 150 мг/добу, в капсулах, перорально спостерігається підвищення лікувальної ефективності традиційної антиангінальної терапії. До кінця 1-го місяця лікування хворих на стенокардію II і III функціональних класів (ФК) спостерігалось достовірне зниження хемілюмінесцентних показників генерації АФК лейкоцитами в 1,5–1,89 раза ($P < 0,05$); одночасно відмічалось клінічне покращення: у всіх хворих на стенокардію II ФК і у більшості хворих на стенокардію III ФК збільшувалась толерантність до фізичного навантаження на велоергометрі (в 1,45–1,67 раза; $P < 0,05$), загальний час роботи – приблизно в 1,3 раза, зросла порогова потужність навантаження в 1,2 раза, знизилась частота нападів стенокардії II ФК в 2,27 раза, III ФК – в 2,56 раза ($P < 0,01$) [7].

Без антиоксидантів гіпербарична оксигенація призводить до тимчасового погір-

шення та стимуляції нападів стенокардії з одночасним збільшенням продукції АФК нейтрофілами; антиоксидантна терапія (зокрема, введення CoQ_{10}) знімає ці ефекти, зберігаючи лікувальну дію гіпербаричної оксигенації [14].

Убіхінон виконує антиоксидантні функції в гідрофобному середовищі та на межі розділу середовищ, добре доповнює токоферол у складі ліпопротеїнів, попереджує надлишкову вільнорадикальну його модифікацію, може бути переносником електронів із гідрофобного ядра ліпопротеїнів до аскорбінової кислоти. Функція убіхінону в нормалізації структури ліпопротеїнів може полягати в його буферній дії як акцептора електронів, які вивільнюються у вільнорадикальних процесах та їх використанні на підтримку інших молекул у відновленому стані. Можливий також транспорт відновлених форм убіхінону у складі ліпопротеїнів у клітину і наступна його участь у мітохондріях як компонента дихального ланцюга [6]. Показано, що близько 60 % CoQ_{10} зв'язується у плазмі крові з ліпопротеїнами низької густини (ЛПНГ). Проте незважаючи на те, що саме ЛПНГ транспортують α -токоферол до периферичних тканин, захист самих цих частинок від окиснення, очевидно, здійснюється за участю убіхінону. Такий спосіб захисту може бути біологічно найбільш доцільним, оскільки при цьому витрачається не есенціальний вітамін Е, а убіхінон, який синтезується в організмі тварин. В експериментах *in vitro* показано, що убіхінол включається в ЛПНГ у субнормальних концентраціях порівняно з нормою. Збільшення концентрації убіхінолу в ЛПНГ робить їх значно стійкішими до окиснення, ніж нативні [10, 38]. При використанні CoQ_{10} в дозі 100 мг на добу його вміст в ЛПНГ збільшується удвічі [20]. Показано також, що CoQ_{10} *in vitro* попереджує прооксидантний ефект α -токоферолу [67]. Встановлено, що особи з алеліями E2/E3 в своїх

ЛПНГ мають більшу концентрацію CoQ_{10} . Їхні ЛПНГ менше піддаються окисненню, що перешкоджає розвитку атеросклерозу [21].

Встановлено, що CoQ_{10} у хворих з гострим коронарним синдромом суттєво знижує вміст ліпопротеїнів(а) і підвищує вміст холестерину ЛПВГ [62]. Водночас, коли лікування гіперхолестеринемії здійснюється за допомогою інгібіторів ключового ферменту біосинтезу холестерину – β -гидрокси- β -метилглутарил-коензим А редуктази (ГМГ-КоА), відбувається пригнічення синтезу не тільки холестерину, але й CoQ_{10} , оскільки обидва вони синтезуються з одного попередника (рис.3). Це, в свою чергу, призводить до зменшення вмісту убихінону в ЛПНГ і послабленню їх антирадикального захисту, що супроводжується зростанням окисненості ЛПНГ *in vitro* та накопиченням ліпопероксидів і малонового діальдегіду в ЛПНГ *in vivo*, провокуючи їх атерогенну окиснювальну модифікацію [10,

12, 41, 61].

Показано, що прийом аторвастатину в дозі 10 мг/добу зменшує вміст убихінолу-10 у плазмі крові на 31%, у лімфоцитах – на 35,2%, прийом аторвастатину в дозі 80 мг/добу зменшує вміст убихінолу-10 на 52 % [5].

Прийом статинів може мати досить серйозні побічні ефекти, зокрема розвиток міозиту з рабдоміолізом. У результаті введення ловастатину збільшується індуковане навантаженням пошкодження м'язів. Припускають, що ці ускладнення пов'язані саме з розвитком мітохондріальної дисфункції через дефіцит CoQ_{10} [5]. Особливо небезпечним є тривале використання статинів, що може стати причиною дефіциту CoQ_{10} в організмі та призвести до розвитку негативних побічних ефектів.

У хворих на застійну серцеву недостатність тривале лікування статинами призводить до зменшення в крові вмісту CoQ_{10} і пригнічення функції міокарда.

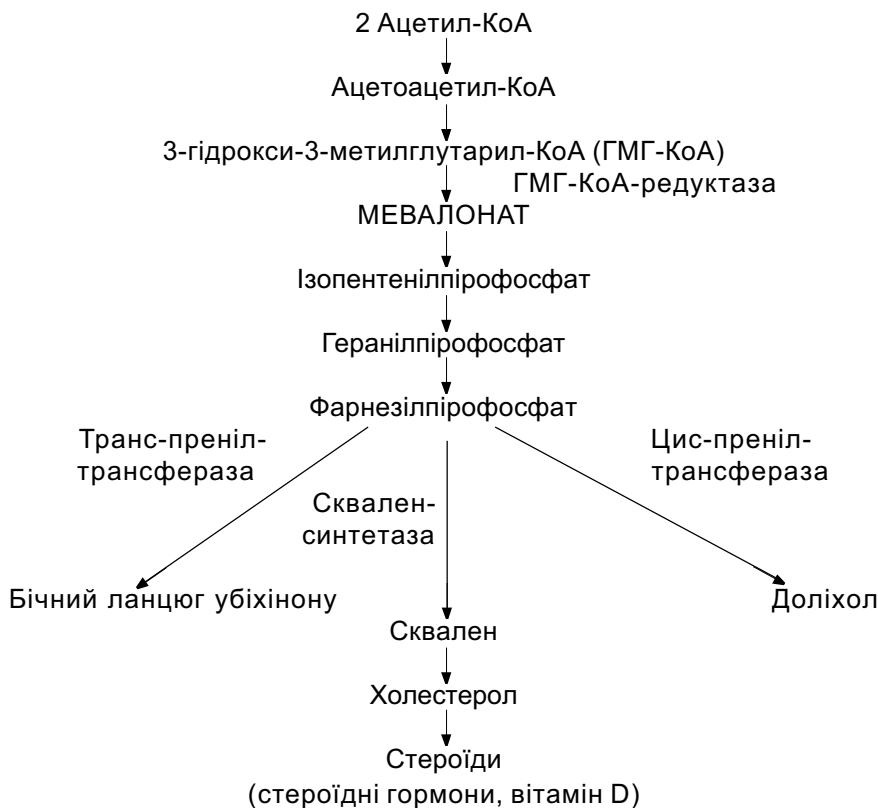


Рис. 3. Схема біосинтезу убихінону, холестеролу, доліхолу із мевалонату [1]

Препарати CoQ₁₀ при введенні таким пацієнтам попереджали пригнічення функціональної активності міокарда та нормалізували вміст CoQ₁₀ в крові [5, 26]. Miyake та співавт. [46] при обстеженні 97 пацієнтів з інсуліннезалежним діабетом, які приймали симвастатин, установив достовірне зменшення в сироватці крові вмісту CoQ₁₀, що може бути асоційоване із розвитком субклінічної діабетичної кардіоміопатії. Вживання препаратів CoQ₁₀ попереджало ці зміни. Деякі автори [5] припускають, що сумарний антиоксидантний ефект статинів внаслідок багатофакторного впливу на більш потужні ключові про- і антиоксидантні механізми (пригнічення активності таких прооксидантних ферментних систем, як ксантиноксидаза, НАД(Ф)Н-оксидаза, NO-синтетаза та підвищення експресії антиоксидантних ферментів – каталази, параксонази тощо) може компенсувати їх вплив на біосинтез убихінону. Проте не слід забувати, що убихіон є не тільки потужним антиоксидантом, але і відіграє центральну роль у функціонуванні ланцюга транспорту електронів мітохондрій. Його дефіцит, враховуючи високу потребу кардіоміоцитів в енергії для забезпечення нормальної функціональної активності серцевого м'яза в цілому, призводить до порушення біоенергетики міокарда та розвитку багатьох патологічних станів. Навіть висока антиоксидантна активність статинів не здатна виправити дефекти функціонування мітохондрій, основних „енергетичних станцій” клітини. Але комбінований прийом статинів і CoQ₁₀ не тільки попереджає виникнення його дефіциту та порушення біоенергетичних процесів, а й збільшує антиоксидантний потенціал, підвищує ефективність терапії через зменшення ступеня окиснення ЛПНГ. При цьому екзогенний CoQ₁₀ не впливає на холестеролзнижувальні й проти-запальні властивості статинів [43].

Вперше тенденція до зменшення тиску крові у пацієнтів з гіпертензією при засто-

суванні CoQ₁₀ (30-60 мг/добу, per os) була описана Nagano [45]. Аналогічні дані були отримані і в наступних дослідженнях при використанні CoQ₁₀ у дозах 1–2 мг/кг маси на добу, 100 мг на добу [29, 57, 68, 69]. У хворих з систолічною гіпертонією при прийомі CoQ₁₀ у дозі 120 мг на добу перорально протягом 12 тиж спостерігалось зниження систолічного тиску на 17,8 мм рт.ст.±7,3 мм рт.ст.; ортостатичної гіпотензії не спостерігалось [22].

Показано, що при лікуванні хворих з артеріальною гіпертонією CoQ₁₀ протягом 8 тиж по 120 мг на добу знижується систолічний і діастолічний артеріальний тиск, вміст тригліцеридів, ліпідних пероксидів, малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів, а також підвищує вміст холестерину ЛПВГ, вітамінів А, С, Е і β-каротину (P<0,005). Очевидно, механізм зниження артеріального тиску в хворих на гіпертонію включає в себе не тільки попередження окиснювального стресу, а й покращення інсулінової відповіді на гіперглікемію [64]. CoQ₁₀ може контролювати у хворих з цукровим діабетом 2-го типу (а фактично – з метаболічним синдромом) як артеріальний тиск, так і рівень глікемії (про що робили висновок за достовірним зниженням глікозильованого гемоглобіну) [33]. Дія CoQ₁₀ фактично перевершила ефективність визнаного препарату фенофібрату, що застосовується для корекції гіпертригліцеридемій при метаболічному синдромі.

Аналізуючи дані досліджень прийому CoQ₁₀ при гіпертензії, показано зниження систолічного тиску в середньому на 16 мм рт.ст., а діастолічного – на 10 мм рт.ст. [58]. Очевидно, зменшення кров'яного тиску при використанні CoQ₁₀ може бути частиною непрямого ефекту, за допомогою чого покращуються показники діастолічної функції. Також до цього може бути залучений судинний ендотелій. Припускають, що певний антигіпертензивний ефект CoQ₁₀ можна пояснити його здатністю зменшу-

вати в'язкість крові [36]. Враховуючи відсутність побічних ефектів, цей препарат може стати альтернативою лікарським гіпотензивним засобам або застосовуватися для підсилення їх гіпотензивного ефекту [2, 33, 36, 58].

Загальним етапом розвитку багатьох захворювань, зокрема атеросклерозу, гіпертонії, діабету, ішемії–реперфузії тканин тощо, є ендотеліальна дисфункція, важливу роль у розвитку якої відіграє окиснювальний стрес. При застосуванні CoQ_{10} протягом 12 тиж вазодилатація, зумовлена потоком крові (тобто реактивна), була більш вираженою порівняно з хворими, які не отримували препарат [2, 11, 32, 39].

У дослідженнях з вивчення ефективності CoQ_{10} при експериментальному вірусному міокардиті було показано, що у мишей ($n=118$), яких лікували цим препаратом, виживало значно більше (46,8 % порівняно з 14,3 %; $P<0,01$), ніж у контрольній групі ($n=110$). При цьому вміст CoQ_{10} був вищим, активність креатинфосфокінази (МВ-фракція) нижча, як і експресія тіоредоксину (показника інтенсивності окиснювального стресу), знижувалася концентрація 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину, показника пошкодження ДНК міокарда [37].

Встановлено існування на поверхні старіючих клітин специфічного протеїну із родини НАД(Ф)Н-оксидаз з НАДН- або гідроксінон-оксидазною і протеїндисульфідтіолізомеразною активностями, який може передавати електрони прямо на кисень і генерувати супероксидний радикал. CoQ_8 , CoQ_9 і CoQ_{10} (але не CoQ_0 , CoQ_2 , CoQ_4 , CoQ_6 , CoQ_7) здатні інгібувати активність цього ферменту. Отже, при пероральному застосуванні препарати CoQ_{10} можуть запобігати розвитку асоційованих з віком пошкоджень судинної стінки, надмірному окисненню циркулюючих ліпопротеїнових часток і, таким чином, попереджати розвиток атеросклерозу [47].

Ген *mev-1* кодує цитохром у другому комплексі сукцинат-убіхінон-оксидоредуктазі. Встановлено, що мутанти *mev-1- kn1* гіперчутливі до окиснювального стресу і передчасної смерті. Можливо, це зумовлено тим, що під впливом аномального гена збільшується продукція супероксидних аніон-радикалів. CoQ_{10} (але не вітамін Е) збільшує тривалість життя лабораторних тварин, пригнічуючи утворення надлишку супероксидних радикалів. Також CoQ_{10} пригнічує активність гена *mev-1*, яка призводить до пришвидшення апоптозу клітин [35].

Tanaka та співавт. [66] перші почали вивчати ефективність використання CoQ_{10} у кардіохірургії в передопераційний період: 50 пацієнтів, які потребували пересадки клапанів, отримували CoQ_{10} у дозі 30–60 мг на добу протягом 6 діб перед операцією. Показано достовірне зниження кількості випадків зменшення хвилинного об'єму серця в постопераційний період. При застосуванні CoQ_{10} перорально в дозі 300 мг на добу протягом 2 тиж перед операціями спостерігається підвищення його вмісту в міокарді та мітохондріях серця, ефективність функціонування мітохондрій і толерантність міокарда до стресу, спричиненого *ex vivo* гіпоксією–реоксигенацією [59].

У результаті введення експериментальним тваринам CoQ_{10} спостерігається суттєве зменшення наслідків холодowego стресу на серці, що може мати значення в клініці при операціях за умов гіпотермії [51]. Звичайно при застосуванні CoQ_{10} *per os* певний ефект проявляється не раніше ніж через 1 тиж та не є максимальним протягом декількох місяців.

Показано, що профілактичною дозою CoQ_{10} для дорослих може бути 15 мг на добу, лікувальною дозою залежно від стану пацієнта – 30–150 мг на добу, у випадках інтенсивної терапії – 300–500 мг на добу. Слід враховувати той факт, що прийом

великих лікувальних доз CoQ_{10} перорально пов'язаний з труднощами засвоєння жиророзчинних речовин. Одним із шляхів поліпшення біодоступності CoQ_{10} є створення його водорозчинних форм [8, 9, 19].

Показано профілактичний і лікувальний ефект водорозчинної форми CoQ_{10} разом з вітаміном Е при синдромі реперфузії; при цьому спостерігається збереження субклітинних структур кардіоміоцитів, захисний ефект на мембрани мітохондрій, покращення функціонального стану мітохондрій. Захисний ефект при тривалому прийомі убіхінону з їжею проявлявся як при підвищенні вмісту убіхінону в міокарді, так і без нього, що може бути пов'язане зі збільшенням вмісту α -токоферолу в мітохондріях [8]. Позитивний лікувальний ефект прийому гідрофільної форми убіхінону разом з вітаміном Е також показаний при лікуванні дітей з хронічними тахіаритміями, синдромом подовженого інтервалу QT, кардіоміопатіями, синдромом слабкості синусного вузла [19].

Позитивні ефекти від застосування CoQ_{10} спостерігаються не тільки у пацієнтів з його дефіцитом, але і у осіб, які перед лікуванням мали нормальний його вміст у крові. Оптимальний позитивний клінічний ефект досягається якщо його вміст у 2–4 рази вищий за норму. Це потрібно для високого його вмісту в тканинах і для компенсації дефектної мітохондріальної функції або через активізацію гліколізу в цитозолі чи оксидоредуктаз плазматичної мембрани, або прямо збільшуючи функціональну активність дефектних мітохондрій. Це майже завжди призводить до затримки прояву клінічних змін від 1 до 4 тиж та надалі – максимального клінічного ефекту на кілька місяців. Можливим поясненням цьому може бути необхідність певного часу для досягнення адекватного вмісту CoQ_{10} в тканинах або для синтезу CoQ_{10} -залежних апоферментів.

Клінічну ефективність застосування

CoQ_{10} пояснюють головним чином здатністю нормалізувати енергетичний метаболізм, його антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями. Показана відсутність будь-яких негативних побічних ефектів при застосуванні убіхінону за умов кардіоваскулярних патологій у дозі до 200 мг на добу протягом 6–12 міс або 100 мг на добу до 6 років [53, 56]. Очікувані ефекти лікування CoQ_{10} проявляються через 1 міс; максимум ефекту очікується при строку лікування від 6 міс. При припиненні прийому препарату досягнутий ефект зникає через 1 міс і більше, що зумовлює необхідність повторних курсів лікування.

Таким чином, убіхінон є прикладом лікарських засобів метаболічного типу, які можуть успішно використовуватися в профілактиці та лікуванні широкого спектра патологій серцево-судинної системи.

O.B. Kuchmenko

PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF UBIQUINONE SUPPLEMENTATION UNDER CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Ubiquinone (coenzyme Q_{10}) is an obligatory component of the respiratory chain in the inner mitochondrial membrane coupled to ATP synthesis and acts as an antioxidant. Its additional localization in the different subcellular fractions is probably associated with its multiple functions in the cell. Coenzyme Q_{10} deficiency has been observed in patients with congestive heart failure, angina pectoris, coronary artery disease, cardiomyopathy, hypertension, mitral valve prolapse. The clinical benefits of Q_{10} supplementation in prevention and treatment of cardiovascular diseases have been observed in many trials. Ubiquinone is the introduction of the metabolic drugs and may be recommended to patients with cardiovascular pathologies as an adjunct to conventional treatment.

Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипенко А.Е., Калинин М.И., Лызлова С.Н. Метаболизм миокарда при различных функциональных состояниях. – Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 1992. – 216 с.
2. Аронов Д.М. Применение коэнзима Q_{10} в кардиологической практике // Российский медиц. журн. –

2004. – Т.12, №15. – С.905–912.
3. Донченко Г.В. Биохимия убихинона /Q/. – К.: Наук. думка, 1988. – 240 с.
 4. Донченко Г.В., Кучменко О.Б., Петухов Д.М. Біохімічні властивості і функціональна роль убихінону (Q). Практичні аспекти застосування // Укр. біохім. журн. – 2005. – **70**, №5. – С.24–36.
 5. Дриницина С.В., Затейщиков Д.А. Антиоксидантные свойства статинов // Кардиология. – 2005. – №4. – С.65–72.
 6. Жлоба А.А. Активные формы кислорода при сердечно-сосудистой патологии // Артериальная гипертензия. – 2000. – Т. **6**, № 2. – С.59–67.
 7. Каган А.Х., Сыркин А.Л., Дриницина С.В. и др. Кислородные свободнорадикальные процессы в патогенезе ишемической болезни сердца и перспективы применения антиоксиданта коэнзима Q10 (убихинона) для их коррекции // Кардиология. – 1997. – Т. **37**, № 12. – С. 67–73.
 8. Лакомкин В.Л., Коркина О.В., Цыпленкова В.Г. и др. Влияние гидрофильной формы убихинона на сердечную мышцу при окислительном стрессе // Там же. – 2004. – №1. – С.43–47.
 9. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Там же. – 2004. – №2. – С.72–81.
 10. Ланкин В.З. Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Там же. – 2000. – №7. – С. 48–61.
 11. Мхітарян Л.С., Кучменко О.Б. Окислявальний стрес: механізми розвитку і роль в патології. – К.: Вид-во НПУ ім.М.П. Драгоманова, 2004. – 223 с.
 12. Писаренко О.И., Студнева И.М., Ланкин В.З. и др. Снижение энергообеспеченности миокарда при введении крысам НМГ – CoA – редуктазы // Бюл.эксперим. биологии и медицины. – 2001. – **132**, №10. – С.401–403.
 13. Побежимова Т.П., Войников В.К. Биохимические и физиологические аспекты функционирования убихинона // Биол. мембр. – 1999. – **16**, №5. – С. 485–491.
 14. Подколзин А.А., Донцов В.И., Крутько В.Н. и др. Профилактика старения. Сообщение 1. индивидуальные вариации ферментов антиоксидантной системы организма и возможности её коррекции электрохимически активированными системами // Физиология человека. – 2002. – **28**, №3. – С. 108–111.
 15. Серебров О. Роль коэнзима Q₁₀ (убихинона) в профилактике и лечении заболеваний // Фармацевтический вестник. – 2002. – №4(243). – С.35–37.
 16. Симоненко В.Б. Антиоксиданты в комплексной терапии инфаркта миокарда // Клиническая медицина. – 1998. – №11. – С.20–25.
 17. Физиология клеток миокарда. Физиология сердца. – Л.: Наука, 1980. – 598 с.
 18. Хомазюк А.И., Гончар И.В. Энергетический метаболизм миокарда // Укр. кард. журн. – 2000. – №3. – С.88–95.
 19. Школьникова М.А. Отчет Ассоциации детских кардиологов России по применению Кудесана // Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q₁₀ с витамином E) в кардиологии. – М., 2002. – С.23.
 20. Aejmelaeus R., Mets-Ketel T., Laippala P. et al. Ubiquinol-10 and total peroxy radical trapping capacity of LDL lipoproteins during aging: the effects of Q-10 supplementation // Molecular Aspects of Medicine. – 1997. – **18**. – P.113–120.
 21. Battino M., Giunta S., Galezzi L. et al. Coenzyme Q₁₀, antioxidant status and ApoE isoforms // Biofactors. – 2003. – **18**, №1 – 4. – P.299–305.
 22. 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. – **91**, №11. – P.1112–1117.
 23. Constantinescu A., Maguire J.J., Packer L. Interactions between ubiquinones and vitamins in membranes and cells // Molecular Aspects of Medicine. – 1994. – **15**. – P.57–65.
 24. Crane F.L. Biochemical function of coenzyme Q₁₀ // Journal of the American College of Nutrition. – 2001. – **20**, № 6. – P.591–598.
 25. Crestanello J.A., Kamelgard J., Lingle D.M. et al. Elucidation of a tripartite mechanism underlying the improvement in cardiac tolerance to ischemia by coenzyme Q₁₀ pretreatment // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – **111**, №2. – P.443–450.
 26. Folkers K., Langsjoen P.H., Willis R. et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1990. – **87**, №22. – P.8931–8934.
 27. 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 U S A. – 1985. – **82**, №3. – P.901–904.
 28. Hamada M., Kazatani Y., Ochi T. et al. Correlation between serum CoQ₁₀ level and myocardial contractility in hypertensive patients // Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, Elsevier, Amsterdam, 1984. – **4**. – P.263–270.
 29. Harker-Murray A.K., Tajik A.J., Ishikura F. et al. The role of coenzyme Q₁₀ in the pathophysiology and therapy of experimental congestive heart failure in the dog // J. Card. Fail. – 2000. – **6**, №3. – P. 233–242.
 30. Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine / Edited by E.Braunwald. – Philadelphia:W.B.Saunders Company, 1997. – 1996 p.
 31. Hiasa Y., Ishida T., Maeda T. et al. Effects of coenzyme Q₁₀ on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris / K.Folkers, Y.Yamamura (eds) Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Elsevier, Amsterdam, 1984. – Vol.4. – P.291–301.
 32. Hodgson J.M., Watts G.F. Can coenzyme Q₁₀ improve

- vascular function and blood pressure? Potential for effective therapeutic reduction in vascular oxidative stress // *Biofactors*. – 2003. – **18**, №1 – 4. – P.129–136.
33. Hodgson J.M., Watts G.H. et al. Coenzyme Q₁₀ improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes // *Eur. Clin. Nutr.* – 2002. – **56**, №11. – P.1137–1142.
 34. Huss J.M., Kelly D.P. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance // *J. Clinical Investigation*. – 2005. – **115**, №3. – P.547–555.
 35. Ishii N., Senoo-Matsuda N., Miyake K. Et al. Coenzyme Q₁₀ can prolong *C.elegans* lifespan by lowering oxidative stress // *Mech. Ageing. De.* – 2004. – **125**, №1. – P.41–46.
 36. Kato T., Yoneda S., Kako T. et al. Reduction in blood viscosity by treatment with coenzyme Q₁₀ in patients with ischemic heart disease // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* – 1990. – **28**, №3. – P.123–126.
 37. Kishimoto C., Tomioka N., Nakayama Y. et al. Antioxidant effects of coenzyme Q₁₀ on experimental viral myocarditis in mice // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2003. – **42**, №5. – P.588–592.
 38. Kontush A., Hubner C., Finckh B. et al. Antioxidative activity of ubiquinol-10 at physiologic concentrations in human low density lipoprotein // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1995. – **1258**, №2. – P.177–187.
 39. Kuettner A., Pieper A., Koch J. et al. Influence of coenzyme Q(10) and cerivastatin on the flow-mediated vasodilation of the brachial artery: results of the ENDOTACT study // *Int J. Cardiol.* – 2005. – **98**, №3. – P.413–419.
 40. Langsjoen P.H., Folkers K. Isolated diastolic dysfunction of the myocardium and its response to CoQ₁₀ treatment / K.Folkers, S.A.Mortensen, G.P.Littarru, T.Yamagami, and G.Lenaz (eds) // *Clinical. Investigator*. – 1993. – **71**. – P.140–144.
 41. Langsjoen P.H., Langsjoen A.M. The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q₁₀. A review of animal and human publications // *Biofactors*. – 2003. – **18**, № 1–4. – P.101–111.
 42. Langsjoen P.H., Langsjoen H.A., Willis R. et al. The Aging Heart: Reversal of Diastolic Dysfunction Through the Use of Oral CoQ₁₀ in the Elderly. – In: *Anti-Aging Medical Therapeutics*. – Amsterdam: Health Quest Publications, 1997. – P.113–120.
 43. Langsjoen P.H., Langsjoen H.A., Willis R. et al. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q₁₀ // *The Molecular Aspects of Medicine*. – 1994. – **15**. – P. 265–272.
 44. Langsjoen P.H., Langsjoen H.A., Willis R. et al. Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy with Coenzyme Q₁₀ // *Molecular Aspects of Medicine*. – 1997. – **18**. – P. 145–151.
 45. Lenaz G. The role of mobility of redox components in the inner mitochondrial membrane // *J. Membr. Biol.* – 1988. – **104**. – P.193–209.
 46. Miyake Y., Shouzu A., Nishikawa M. et al. Effect of treatment with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on serum coenzyme Q₁₀ in diabetic patients // *Arzneimittelforschung*. – 1999. – **49**. – P.324–329.
 47. Morre D.M., Morre D.J. Specificity of coenzyme q inhibition of an aging-related cell surface NADH-oxidase (ECTO-NOX) that generates superoxide // *Biofactors*. – 2003. – **18**, №1 – 4. – P.33–43.
 48. Mortensen S.A. Perspectives on therapy of cardiovascular disease with coenzyme Q₁₀ (ubiquinone) // *Clin. Investig.* – 1993. – **71**. – P.116–123.
 49. Mortensen S.A., Bouchelouche P., Muratsu K. et al. Clinical decline and relapse of cardiac patients on coenzyme Q₁₀ withdrawal / K.Folkers and Y.Yamamura (eds) // *Biomed. and Clin. Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam, 1986. – Vol. **5**. – P.281–290.
 50. Mortensen S.A., Vadhanavikit S., Muratsu K. et al. 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. – P.155–162.
 51. Murad N., Takiuchi K. et al. Coenzyme Q₁₀ exogenous administration attenuates cold stress cardiac injury // *Japn. Heart. J.* – 2001. – **42**, №3. – P.327–338.
 52. Nakamura T., Sanma H., Himeno M. et al. Transfer of exogenous coenzyme Q₁₀ to the inner membrane of heart mitochondria in rats / K.Folkers, Y.Yamamura (eds) // *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier/ North-Holland Press, 1980. – Vol. **2**. – P.3–14.
 53. Overvad K., Diamant B., Holm L. et al. Coenzyme Q₁₀ in health and disease // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1999. – **53**, №10. – P. 764–770.
 54. Palomaki A., Malminiemi K., Metsa-Ketela T. Enhanced oxidizability of ubiquinol and alpha-tocopherol during lovastatin treatment // *FEBS Letter.* – 1997. – **410**, №2–3. – P.254–258.
 55. Rauchova H., Lenaz G. Coenzyme Q and its therapeutic use // *Ceska Slov Farm.* – 2001. – **50**, №2. – P.78–82.
 56. Rengo F., Abete P., Landino P. et al. Role of metabolic therapy in cardiovascular disease // *Clin Investig.* – 1993. – **71**, №8. – P. 124–128.
 57. Richardson P., Drzewoski J., Ellis J. et al. Reduction of elevated blood pressure by coenzyme Q₁₀ // *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Elsevier, Amsterdam, 1981. – Vol. **3**. – P.229–234.
 58. Rosenfeldt F., Hilton D., Pepe S. et al. Systematic review of effect of coenzyme Q₁₀ in physical exercise, hypertension and heart failure // *Biofactors*. – 2003. – **18**, №1 – 4. – P.91–100.
 59. Rosenfeldt F., Marasco S., Lyon W. et al. Coenzyme Q₁₀ therapy before cardiac surgery improves mitochondrial function and in vitro contractility of myocardial tissue // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – **129**, №1. – P.25–32.
 60. Sacher H.L., Sacher M.L., Landau S.W. et al. The clinical

- and hemodynamic effects of coenzyme Q₁₀ in congestive cardiomyopathy // Amer. J. Therap. – 1997. – **4**, №2 – 3. – P.66–72.
61. Sarter B. Coenzyme Q₁₀ and cardiovascular disease: a review // J. Cardiovasc. nurs. – 2002. – **16**, №4. – P.9–20.
 62. Singh R.B., Niaz M.A. Serum concentration of lipoprotein(a) decreases on treatment with hydrosoluble coenzyme Q₁₀ in patients with coronary artery disease: discovery of a new role // Int. J. Cardiol. – 1999. – **68**, №7. – P.23–29.
 63. Singh R.B., Niaz M.A., Rastogi et al. Coenzyme Q in cardiovascular disease // J. Assoc. Physicians. India. – 1998. – **46**, №3. – P.299–306.
 64. Singh R.B., Niaz M.A., Rastogi S.S. et al. Effect of hydrosoluble coenzyme Q₁₀ on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease // J. Hum. Hypertens. – 1999. – **13**, №3. – P.203–208.
 65. Singh R.B., Wander G.S., Rastogi A. et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of coenzyme Q₁₀ in patients with acute myocardial infarction // Cardio-
vasc. Drugs. Ther. – 1998. – **12**, №4. – P. 347–353.
 66. Tanaka J., Tominaga R., Yoshitoshi M. et al. Coenzyme Q₁₀: the prophylactic effect on low cardiac output following cardiac valve replacement // Annals of Thoracic Surgery. – 1982. – **33**, №2. – P.145–151.
 67. Thomas S.R., Neuzil J., 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. – 1996. – **16**, №5. – P.687–696.
 68. Tsuyasaki T., Noro C., Kikawada R. Mechano-cardiography of ischemic or hypertensive heart disease / Y.Yamamura and K.Folkers (eds) // Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q – Elsevier, Amsterdam, 1980. – Vol. 2. – P.273–288.
 69. Yamagami T., Takagi M., Akagami H. et al. Effect of coenzyme Q₁₀ on essential hypertension, a double blind controlled study // Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q – Elsevier, Amsterdam, 1986. – Vol. 5. – P.337–343.