

**В.Ф.Сагач, Г.Л.Вавілова, О.В.Рудик,
Ф.В.Добровольський, Т.В.Шиманська, О.С.Медведєв**

Пригнічення мітохондріальної пори як один із механізмів кардіопротекторної дії коензиму Q₁₀

Исследовали протекторные свойства кофермента Q₁₀ на показатели функционального состояния изолированного по Лангендорфу сердца морских свинок в условиях реперфузии и открывание митохондриальной поры (МП) при действии природного индуктора – Ca²⁺ и окислителя – фениларсиноксида (ФАО). Проведён сравнительный анализ физиологических показателей сократительной активности, кислородного обеспечения деятельности сердца и степени высвобождения митохондриального фактора (показателя открывания МП in vivo) в контрольных условиях и после предварительного введения per os коэнзима Q₁₀. Предварительное перед ишемией (за 60 мин) введение последнего способствовало уменьшению степени реперфузионных нарушений функции сердца и повышению эффективности его кислородного обмена на фоне снижения проницаемости мембран митохондрий. Наблюдаемое снижение степени реперфузионных нарушений функции сердца под влиянием коэнзима Q₁₀ коррелировало с количеством митохондриального фактора, высвобождающегося в коронарное русло. Показано, что предварительная инкубация изолированных из сердца крыс митохондрий с раствором коэнзима Q₁₀ (10⁻⁵ моль/л) в значительной мере предупреждала Ca²⁺- и ФАО-индуцированное набухание органелл, которое устранялось циклоспорином А – классическим ингибитором МП. Результаты физиологических и биохимических исследований свидетельствуют, что одним из механизмов протекторного действия коэнзима Q₁₀ является его способность непосредственно ингибировать открывание МП во время реперфузии ишемизированного сердца.

ВСТУП

Дослідження процесів ушкодження міокарда та розробка методів його захисту при ішемічному впливі є досить актуальними, незважаючи на велику кількість експериментальних результатів, які отримали різні автори [2, 7, 22]. Відомо, що утворення високотоксичних активних форм кисню в умовах ішемії та реперфузії відіграє суттєву роль при незворотному ушкодженні серцевого м'яза [14, 30]. Активні форми кисню беруть участь також у розвитку патологічних станів, пов'язаних з окисним стресом, серед яких є атеросклероз, діабет, нейродегенеративні захворювання, катаракта, рак тощо. Оксидативний стрес, кот-

рий виникає при реперфузії або в умовах дії на серце токсинів, може активувати процес утворення мітохондріальної пори (МП) [10] та призводити до апоптозу кардіоміоцитів, що спричинює порушення функціонального стану серця. Для пригнічення генерації кисневих радикалів використовують різні антиоксидантні системи [23]. Відомо, що коензим Q₁₀, крім його основної функції в дихальному ланцюзі мітохондрій, є також і ефективним сквенджером вільних радикалів [17, 29], що і зумовлює його антиоксидантні властивості.

Коензим Q₁₀ є важливим внутрішньоклітинним регулятором, вміст якого підтримується завдяки ендогенній продукції та надходженню з їжею. Як і більшість убіхіно-

нів, коензим Q_{10} є переносником електронів дихального ланцюга мітохондрій. Вміст мітохондріального коензиму Q_{10} корелює з активністю I, II/III і IV комплексів [24]. Коензим Q_{10} ефективно попереджає індуковану світлом ексимерного лазера клітинну смерть, зокрема кератиноцитів [20] та апоптоз клітин нейробластоми під дією нейротоксичних β -амілоїдних пептидів і киснево-глюкозної депривації [18]. Показано, що використання коензиму Q_{10} , яке супроводжується збільшенням його вмісту в мітохондріях мозку, в свою чергу виявляє протекторний ефект при деяких нейродегенеративних захворюваннях [29]. Позитивний ефект коензиму Q_{10} було відзначено за умов ішемії–реперфузії [21]. Крім того, він спроможний гальмувати і перекисне окиснення ліпідів [26].

Однак, незважаючи на зростання популярності коензиму Q_{10} як антиоксиданта, мішені його цитопротекторної дії все ще залишаються малодослідженими, а дані про ефективність використання фармакологічних препаратів коензиму Q_{10} як у клініці, так і в експерименті досить суперечливі. Слід зазначити, що поряд з такими відомими кардіопротекторними механізмами від реперфузійних пошкоджень серця, пов'язаними з пригніченням відкривання МП, як пре- і посткондиціонування [9, 12], можуть діяти і інші захисні механізми з залученням біологічно активних речовин, котрі мають антиапоптотичні та антиоксидантні властивості.

Враховуючи вищеназване, а також той факт, що відкривання МП – це ключовий механізм у розвитку апоптозу клітин різного типу тканин, у тому числі і кардіоцитів, постає питання щодо з'ясування механізмів кардіопротекторної дії ендогенного регулятора – коферменту Q_{10} і його антиапоптотичних властивостей. Тому метою роботи було дослідити протекторну дію коензиму Q_{10} на показники функціонального стану серця при реперфузії та відкривання МП в умовах дії природного індуктора – Ca^{2+} і

штучного окисника – феніларсиноксиду (ФАО).

МЕТОДИКА

Дослідження показників функціонального стану серця. Експерименти проводили на ізольованих серцях морських свинок масою 300–350 г. Перфузію коронарних судин здійснювали ретроградно (за методом Лангендорфа) в умовах постійного тиску (75–80 мм рт.ст.) при 37°C розчином такого складу (ммоль/л): NaCl – 118, KCl – 4,7, $MgSO_4$ – 1,2, $NaHCO_3$ – 24, KH_2PO_4 – 1,2, глюкоза – 10, $CaCl_2$ – 2,5. Перфузійний розчин безперервно аерували карбогеном (95 % O_2 і 5 % CO_2). Тиск у порожнині лівого шлуночка та його першу похідну dP/dt_{max} і dP/dt_{min} , кінцевий діастолічний тиск вимірювали за допомогою латексного балончика тензодатчиками 746 („Мингограф-82”, „Elema”, Швеція) і реєстрували на комп'ютері за допомогою аналого-цифрового перетворювача та програмного забезпечення Global lab. Розраховували інтенсивність скорочувальної функції, що дорівнювала добутку тиску, який розвивав лівий шлуночок, та частоти серцевих скорочень. Швидкість коронарного потоку оцінювали за об'ємом перфузійного розчину, якій відтікав від серця протягом 1 хв. Напруження кисню реєстрували у вихідному стані та через кожні 10 хв експерименту на газоаналізаторі BMS 3 Mk 2 у пробах розчину, що притікав і відтікав від серця. Розраховували об'єм споживання кисню та кисневу вартість роботи серця за співвідношенням споживання кисню до інтенсивності скорочувальної функції. Оптичну густину проб (до ішемії та на 1-й хвилині реперфузії) вимірювали спектрофотометром СФ-46 у діапазоні довжин хвиль 230–260 нм. Ішемію моделювали за допомогою повної зупинки перфузії серця на 20 хв. Реперфузію спостерігали впродовж 40 хв. Препарат Q_{10} розчиняли у рослинній олії та

вводили *per os* морським свинкам у дозі 10 мг/кг за 60 хв до початку експерименту. Статистичну обробку результатів проводили методом різниць за допомогою критерію *t* Стьюдента.

Виділення мітохондрій із серця щурів і дослідження відкривання МП. Серця щурів лінії Вістар (віком 5–6 міс) швидко видаляли після декапітації та ретельно промивали охолодженим 0,9%-м розчином КСІ. Мітохондрії з тканин серця щурів виділяли з гомогенату методом диференційного центрифугування [1] у нашій модифікації. Дослідження відкривання МП проводили за допомогою спектрофотометричної реєстрації набухання мітохондрій. Для цього проби ізольованих мітохондрій поміщали в інкубаційне середовище ізотонічного складу (ммоль/л): КСІ – 120, тріс-НСІ – 25, KH_2PO_4 – 3, сукцинат натрію – 5, рН 7,4 (кінцевий об'єм – 3 мл) і за допомогою спектрофотометра СФ-46 реєстрували зниження оптичної густини суспензії мітохондрій при $\lambda=520$ нм за 3 хв до і через 15 хв після їх набухання в інкубаційному середовищі при наявності індуктора. Вміст білка в суспензії мітохондрій визначали за методом Лоурі. Концентрація білка в пробі становила 0,3 мг/мл. Контролем була суспензія нативних мітохондрій в інкубаційному середовищі за відсутності індуктора, оптичну густину якої реєстрували протягом 15 хв. Для зменшення зайвої дії світлового променя спектрофотометра на мітохондрії виміри оптичної густини в усіх дослідах проводили кожні 2 хв. Для підтвердження набухання мітохондрій внаслідок відкривання МП, в пробу вносили класичний інгібітор циклоспорин А (10^{-6} моль/л; “Fluka”). Розчин коензиму Q_{10} (10^{-5} моль/л) при кімнатній температурі додавали в пробу перед початком реєстрації набухання та інкубували протягом 2 хв для встановлення стану рівноваги. Циклоспорин А розчиняли в 48° етиловому спирті, ФАО та коензим Q_{10} – в диметилсульфоксиді.

Отримані результати оброблені статистичними методами з використанням програми Origin 6.0 (“Microcall Inc”, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час дослідження проведено порівняння фізіологічних показників скорочувальної активності, кисневого забезпечення діяльності серця та ступінь вивільнення мітохондріального фактора [3] до та після ішемії–реперфузії ізольованих сердець морських свинок у контрольних умовах і при попередньому введенні коензиму Q_{10} . Результати свідчили про підвищення ефективності діяльності серця та його кисневого обміну після введення коензиму Q_{10} . Киснева вартість роботи серця у дослідній групі вірогідно зменшувалася та становила $0,20 \text{ мл} \cdot \text{хв} \pm 0,02 \text{ мл} \cdot \text{хв}$, тоді як у контрольних тварин – $0,28 \text{ мл} \cdot \text{хв} \pm 0,02 \text{ мл} \cdot \text{хв}$ ($P < 0,05$).

У контрольній групі морських свинок скорочувальна активність міокарда, пригнічена ішемією, тільки частково відновлювалася через 40 хв реперфузії. Тиск, який розвивав лівий шлуночок, та інтенсивність скорочувальної функції серця становили половину від вихідного рівня, а кінцевий діастолічний тиск суттєво підвищувався ($P < 0,001$) на тлі збільшення діастолічної жорсткості міокарда. Застосування коензиму Q_{10} спричиняло протекторний вплив на функцію серця (рис. 1). Особливо це стосувалося показників розслаблення міокарда. Зареєстровано достовірне розходження між серіями експериментів щодо швидкості розслаблення міокарда – dP/dt_{\min} становила $78,7 \pm 10,2$ порівняно $48,5 \% \pm 5,7 \%$ у контрольній серії ($P < 0,019$). Кінцевий-діастолічний тиск був суттєво меншим ніж у контрольних тварин (рис. 2), а інтенсивність скорочувальної функції через 40 хв реперфузії відновлювалася до $72 \% \pm 9,8 \%$.

Одночасно реєстрували більш ефективну роботу дихального ланцюга – киснева

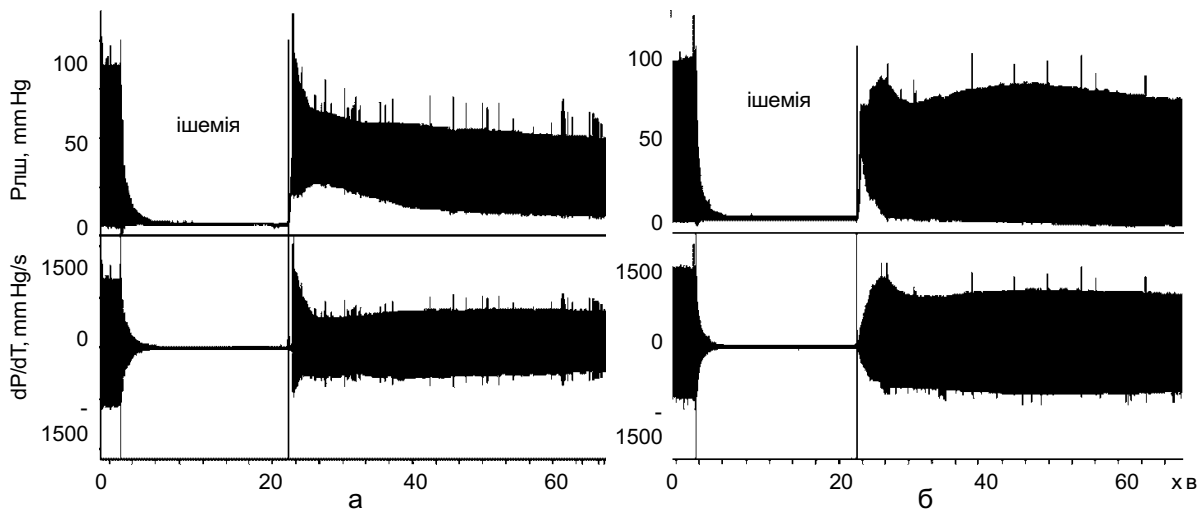


Рис. 1. Вплив ішемії–реперфузії на скорочувальну активність серця тварин у контролі (а) та після попереднього введення коензиму Q₁₀ (б)

вартість роботи серця за 40 хв реперфузії збільшувалася лише на 36 % ± 4,1 %, тоді як у контрольних тварин – на 55 % ± 5,0 %.

Таким чином, після введення коензиму Q₁₀ резистентність міокарда до ішемічного та реперфузійного впливів посилювалася.

Зниження ступеня реперфузійних порушень функції серця під впливом коензиму Q₁₀ корелювало з рівнем мітохондріального фактора (показник відкриття МП в умовах *in vivo*), який вивільнювався у коронарне русло (рис. 3). Приріст густини поглинання відтікаючого від серця під час реперфузії

розчину був удвічі менший, ніж у контрольній серії, що може свідчити про протекторний вплив коензиму Q₁₀ щодо утворення МП у кардіоміоцитах.

Таким чином, результати досліджень свідчать, що одноразове введення коензиму Q₁₀ перед ішемією міокарда призвело до зменшення реперфузійних порушень функції серця та кисневого обміну у міокарді на тлі суттєвого пригнічення утворення МП. Отже, коензим Q₁₀ проявляє властивості інгібітора МП у міокарді тварин в умовах ішемії–реперфузії.

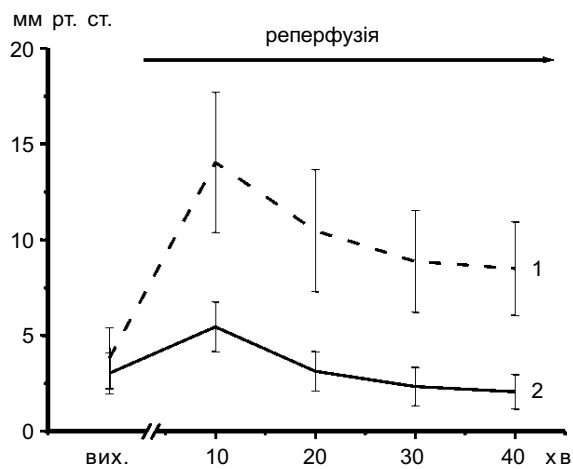


Рис. 2. Вплив ішемії–реперфузії на зміни кінцевого діастолічного тиску в контролі (1) та після попереднього введення коензиму Q₁₀ (2)

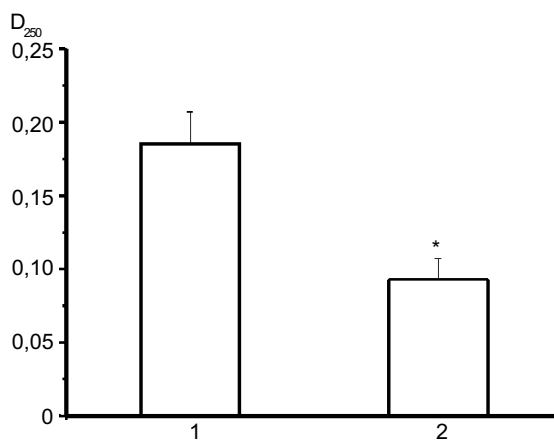


Рис. 3. Вплив коензиму Q₁₀ на вивільнення мітохондріального фактора у відтікаючому від серця розчині на 1-й хвилині реперфузії: 1 – контроль, 2 – коензим Q₁₀. * P<0,05

Нині кардіопротекторну дію коензиму Q_{10} (як переносника електронів у мітохондріальному електронно-транспортному ланцюзі мітохондрій) пов'язують з аеробною продукцією АТФ, його антиоксидантними та прооксидантними властивостями [28]. Експериментально доведено, що препарати коензиму Q_{10} запобігають втраті аденінових нуклеотидів клітинами міокарда та сприяють підвищенню в них вмісту АТФ [11]. Висока ефективність коензиму Q_{10} пов'язана з тим, що він може регенерувати вітамін Е і сам відновлюватися ферментами дихального ланцюга. Деякі дослідники [19] вважають цю речовину непрямим стабілізатором кальцієвих каналів, здатним зменшувати перевантаження клітин кальцієм. Останнім часом з'явилися повідомлення щодо активності препаратів коензиму Q_{10} при деяких захворюваннях, пов'язаних з дисфункцією мітохондрій [5]. До останніх відносять так звані мітохондріальні енцефалопатії, хворобу Паркінсона, а також застійну серцеву недостатність. Ми припустили, що універсальність протекторної дії коензиму Q_{10} , про що свідчать джерела літератури [20], полягає у блокаді МП.

Для підтвердження результатів, отриманих на ізольованому серці, в дослідях *in vitro* на мітохондріях серця шурів ми вивчали вплив коензиму Q_{10} на набухання мітохондрій, викликане відкриванням пори. При цьому у внутрішній мітохондріальній мембрані, яка за фізіологічних умов є непроникною майже для всіх метаболітів та іонів, порушується бар'єр проникності, внаслідок чого до матриксу мітохондрій вільно потрапляють речовини з низькою молекулярною масою (до 1,5 кДа), але не високомолекулярні білки. Це в свою чергу призводить до підвищення колоїдного осмотичного тиску і, як наслідок, до набухання мітохондрій, розриву зовнішньої мітохондріальної мембрани та руйнування органел у цілому [25]. Оцінити величину набухання мітохондрій можна спектро-

фотометричним методом за допомогою реєстрації зниження оптичної густини суспензії ізольованих мітохондрій, а відповідно, й зменшення нею абсорбції світла після додавання індуктора [6].

Для моделювання *in vitro* умов, що спостерігаються *in vivo* під час ішемії та реперфузії серця, як індуктори МП використовували іони кальцію та ФАО. Кальцій, який є природним індуктором, у високих концентраціях викликає відкривання пори через приєднання до кальційзв'язувальних ділянок одного з її білків – циклофіліну D на внутрішній мітохондріальній мембрані [4, 13]. Екзогенний окисник ФАО спричиняє утворення пори за допомогою модифікації сульфгідрильних груп транслокази аденінових нуклеотидів і потенціалзалежного аніонного каналу на зовнішній мембрані органел [16].

В експериментах коензим Q_{10} у концентраціях 10^{-6} - 10^{-4} моль/л проявляв протекторну дію щодо кальційіндукованого набухання енергізованих мітохондрій. Однак найбільш ефективною виявилася концентрація 10^{-5} моль/л, що узгоджується з даними літератури [18]. Після інкубації з коензимом Q_{10} спостерігали зменшення величини кальційіндукованого набухання мітохондрій серця шурів в середньому на 50 % (рис. 4,а). Протекторний ефект його підтверджувався і в експериментах з використанням індуктора МП ФАО. Як і у випадку з кальцієм, відбувалося зменшення набухання мітохондрій в середньому на 46 % (рис. 5).

З метою виключення дії комплексу II електронно-транспортного ланцюга мітохондрій нами було проведено експерименти на деенергізованих мітохондріях серця шурів. Для цього повністю вилучали з інкубаційного середовища субстрат комплексу II дихального ланцюга мітохондрій – сукцинат натрію. Виявлено, що інкубація з коензимом Q_{10} (10^{-5} моль/л) попереджала кальційіндуковане набухання мітохондрій практично повністю (в середньому на 90 %)

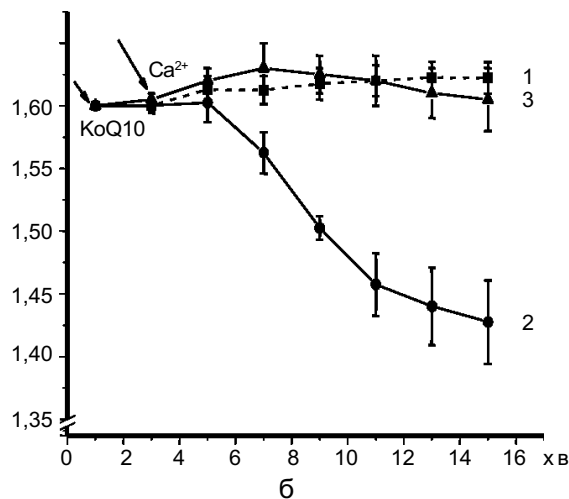
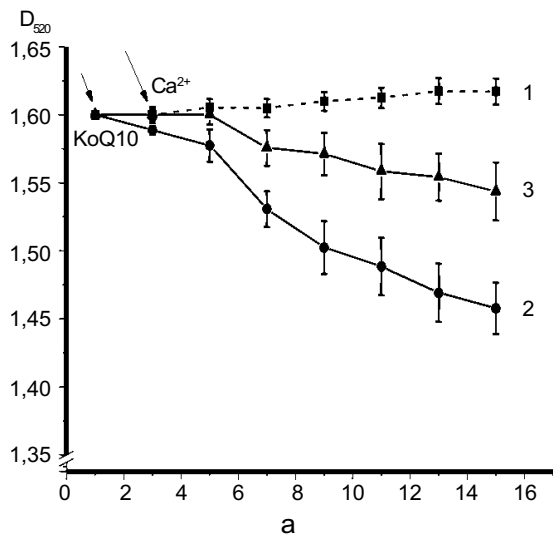


Рис. 4. Вплив коензиму Q₁₀ на кальційіндуковане набухання енергізованих (а) та деенергізованих (б) мітохондрій серця шурів: 1 – контроль, 2 – дія кальцію ($2 \cdot 10^{-4}$ моль/л), 3 – дія коензиму Q₁₀ (10^{-5} моль/л) та кальцію ($2 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

(див. рис. 4,б), тобто набагато ефективніше, ніж за наявності в інкубаційному середовищі сукцинату натрію (див. рис. 4,а). Отже, препарат коензим Q₁₀ запобігав утворенню пори в мітохондріях як за наявності, так і без субстрату комплексу II дихального ланцюга мітохондрій в інкубаційному середовищі, але протекторний щодо утворення пори в мітохондріях ефект коензиму Q₁₀ є помітно більш виражений без сукцинату натрію. Той факт, що в дослідах на деенергізованих мітохондріях коензим Q₁₀ практично повністю попереджав відкриття МП в умовах дії Ca²⁺ може свідчити про те, що за відсутності субстрату дихання – сукцинату натрію, тобто за умов пригнічення функціонування дихального ланцюга кількість коензиму Q₁₀ і, вірогідно його конкурентна дія, відносно Ca²⁺ може бути спрямована на захист мітохондрій від впливу індуктора, тобто проти відкриття пори. У разі енергізованих мітохондрій частина коензиму Q₁₀, ймовірно, може використовуватися, в першу чергу, як кофактор у дихальному ланцюзі, а частина його може спрацьовувати як інгібітор МП.

Слід зазначити, що кальційіндуковане набухання мітохондрій в обох випадках –

за наявності та без сукцинату натрію – повністю попереджалася циклоспорином А, що є прямим доведенням причетності утворення МП до процесу набухання мітохондрій.

Таким чином, інкубація енергізованих мітохондрій серця шурів з розчином коензиму Q₁₀ сприяла частковому попередженню утворення МП за умов дії індукторів –

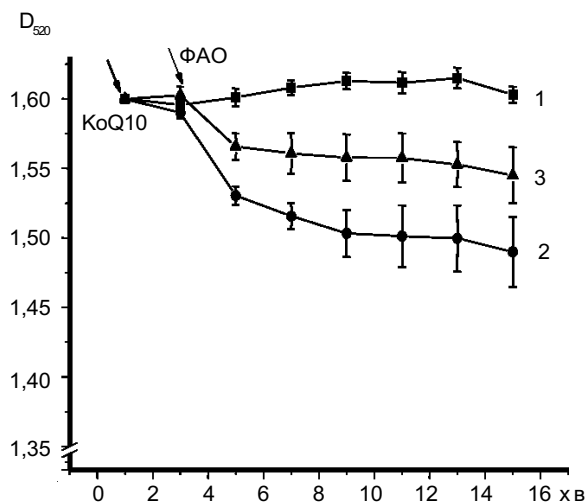


Рис. 5. Вплив коензиму Q₁₀ на фенілрсиноксид (ФАО)-індуковане набухання енергізованих мітохондрій серця шурів: 1 – контроль, 2 – дія ФАО ($2 \cdot 10^{-4}$ моль/л), 3 – дія коензиму Q₁₀ ($2 \cdot 10^{-5}$ моль/л) і дія ФАО ($2 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

кальцію та ФАО, тобто певною мірою відновлювала проникність мітохондріальних мембран, тоді як попередня інкубація деенергізованих мітохондрій з коензимом Q_{10} повністю запобігала утворенню МП. Отримані *in vitro* результати переконливо свідчать про те, що коензим Q_{10} має властивості інгібітора МП у серці і може бути використаний з метою корекції та профілактики мітохондріальної дисфункції при різних патологічних станах серцево-судинної системи, зокрема при ішемії-реперфузії.

Згідно з даними літератури, механізм протекторної дії коензиму Q_{10} може полягати у структурній перебудові компонентів-білків, що входять до складу МП. На ізольованих мітохондріях печінки показано [8], що в структурі самої пори містяться убіхінонзв'язувальні сайти, що регулюються дихальним ланцюгом мітохондрій. Встановлено [27], що незалежно від методу індукції МП в умовах *in vitro* утворення її досить ефективно попереджається такими аналогами убіхінону, як Ub_0 , $decyl-Ub$ і Ub_{10} . Доведено, що специфічні структурні особливості, які необхідні для регуляції процесу утворення МП аналогами убіхінону, існують незалежно від антиоксидантних властивостей цих речовин.

Результати фізіологічних і біохімічних досліджень можуть свідчити, що одним із механізмів протекторної дії коензиму Q_{10} є його здатність безпосередньо інгібувати МП в умовах інтенсивної генерації вільних радикалів під час реперфузії ішемізованого серця.

**V.F.Sagach, G.L.Vavilova, O.V.Rudyk,
F.V.Dobrovolsky, T.V.Shimanskaya,
O.S.Medvedev**

INHIBITION OF MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE IS ONE OF THE MECHANISMS OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF COENZYME Q_{10}

Protective properties of coenzyme Q_{10} (CoQ_{10}) on the: (i) Langendorff isolated guinea pig heart's function under ischemia

and reperfusion (I/R) and on the isolated mitochondria (ii) the mitochondrial permeability transition pore (MPTP) opening under exposure to calcium as natural MPTP inductor and phenylarsine oxide as oxidant - were studied. Physiological characteristic of contractile function, myocardial oxygen consumption and mitochondrial factor release as index of MPTP opening were compared before and after ischemia of isolated heart in control animals and animals with preliminary administration of CoQ_{10} per os. It has been shown that I/R disturbances of heart function were decreased and oxygen metabolism was normalised in animals treated with CoQ_{10} in compare to non-treated control. It was accompanied with substantial stabilization of mitochondrial membrane. Decreased I/R disturbances of isolated heart from CoQ_{10} -treated animals were correlated to amount of mitochondrial factor released to coronary flow. Moreover, preliminary incubation of mitochondria, isolated from rat heart, with CoQ_{10} (10^{-5} mol/l) substantially prevented calcium and phenylarsine-induced, cyclosporine A-sensitive mitochondrial swelling. This protective effect was increased in experiments with deenergizing mitochondria. Results of physiological and biochemical study reveal that one of the mechanisms of CoQ_{10} 's cardioprotective effect could be direct inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening during ischemia and reperfusion of the heart.

O.O.Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Костерин С.А., Браткова Н.Ф., Курский М.Д. Роль сарколеммы и митохондрий в обеспечении кальциевого контроля расслабления миомерия // Биохимия. – 1985. – **50**, №8. – С.1350–1361.
2. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Попередження постреперфузійних порушень функції серця та неефективного використання кисню за допомогою інгібіторів мітохондріальної пори // Фізіол. журн. – 2002. – **48**, №6. – С. 3–9.
3. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Фактор, який вивільнюється під час реперфузії ішемізованого серця, може бути маркером відкриття мітохондріальної пори // Там само. – 2003. – **49**, №4. – С. 6–12.
4. Basso E., Fante L., Fowlkes J. et al. Properties of the permeability transition pore in mitochondria devoid of Cyclophilin D // J. Biol. Chem. – 2005. – **280**, №19. – P.8558–1861.
5. Bonakdar R. A., Guarneri E. Coenzyme Q_{10} // Amer. Fam. Physic. – 2005. – **72**, № 6. – P. 1064–1070.
6. Brookes P.S., Darley-USmar V.M. Role of calcium and superoxide dismutase in sensitizing mitochondria to peroxynitrite-induced permeability transition // Amer. J. Physiol. Heart. Circulat. Physiol. – 2004. – **286**, №1. – P.H39–H46.
7. Crompton M., Andreeva L. On the involment of a mitochondrial pore in reperfusion injury // Bas. Res. Cardiol. – 1993. – **88**. – P. 513–523

8. Fontaine E., Ichas F., Bernardi P. A ubiquinone-binding site regulates the mitochondrial permeability transition pore // *J. Biol. Chem.* – 1998. – **273**, №40. – P.25734–25740.
9. Hausenloy D., Wynne A., Duchen M., Yellon D. Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning-induced protection // *Circulation.* – 2004. – **109**. – P.1714–1717.
10. Huser J., Rechenmacher C., Blatter L. Imaging the permeability pore transition in isolated mitochondria // *Biophys. J.* – 1998. – **74**. – P.2129–2137.
11. Ito H., Nakajima T., Takikawa R. et al. Coenzyme Q10 attenuates cyanide activation of the ATP-sensitive K⁺ channel current in single cardiac myocytes of the guinea-pig // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 1991. – **344**. – P.133–136.
12. Javadov S.A., Clarke S., Das M. et al. Ischemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart // *J. Physiol.* – 2003. – **1**, 549 (Pt 2). – P. 513–524.
13. Kowaltowski A.J., Castilho R.F. Ca²⁺ acting at the external side of the inner mitochondrial membrane can stimulate mitochondrial permeability transition induced by phenylarsine oxide // *Biochim. and Biophys. Acta.* – 1997. – **1322**, №2–3. – P.221–229.
14. Kowaltowski A., Castilho R.F., Vercesi A.E. Mitochondrial permeability transition and oxidative stress // *FEBS Lett.* – 2001. – **495**. – P.12–15.
15. Kroemer G., Galluzzi L., Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death // *Physiol. Rev.* – 2007. – **87**. – P.99–163.
16. Lenartowicz E., Bernardi P., Azzone G.F. Phenylarsine oxide induces the cyclosporin A-sensitive membrane permeability transition in rat liver mitochondria // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 1991. – **23**, №4. – P.679–688.
17. Lenaz G. Role of mitochondria in oxidative stress and ageing // *Biochim. and Biophys. Acta* – 1998. – **1366**, №1–2. – P.53–67.
18. Li G., Zou L.Y., Cao C.M., Yang E.S. Coenzyme Q10 protects SHSY5Y neuronal cells from beta amyloid toxicity and oxygen-glucose deprivation by inhibiting the opening of the mitochondrial permeability transition pore // *Biofactors.* – 2005. – **25**, № 1–4. – P.97–107.
19. Nayler W.G. The use of coenzyme Q10 to protect ischemic heart muscle. – In: *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q.* – Amsterdam: Elsevier. – 1980 – **2**. – P. 409–425.
20. Papucci L., Schiavone N., Witort E. et al. Coenzyme Q10 prevents apoptosis by inhibiting mitochondrial depolarization independently of its free radical scavenging property // *J. Biol. Chem.* – 2003. – **278**, № 30. – P.28220–28228.
21. Ohhara H., Kanaide H., Yoshimura R. et al. A protective effect of coenzyme Q₁₀ on ischemia and reperfusion of the isolated perfused rat heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1981. – **13**, №1. – P.65–74.
22. Sadek H.A., Nulton-Persson A.C., Szweida P.A., Szweida L.I. Cardiac ischemia/reperfusion, aging, and redox-dependent alterations in mitochondrial function // *ABB.* – 2003. – **420**. – P.201–208.
23. Sagach V., Scrosati M., Fielding J. et al. The water-soluble vitamin E analogue trolox protects against ischaemia/reperfusion damage in vitro and ex vivo. A comparison with vitamin E // *Pharmacol. Res.* – 2002. – **45**. – P.435–439.
24. Shults C.W., Haas R.H., Passov D., Beal M.F. Coenzyme Q10 levels correlate with the activities of complexes I and II/III in mitochondria from parkinsonian and nonparkinsonian subjects // *Ann. Neurol.* – 1997. – **42**, № 2. – P.261–264.
25. Skulachev V. P. Programmed death phenomena: from organelle to organism // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2002. – **959**. – P.214–237.
26. Sugiyama S., Kitazawa M., Ozawa T. et al. Anti-oxidative effect of coenzyme Q10 // *Experientia* – 1980. – **36**. – P.1002–1003.
27. Walter L., Miyoshi H., Leverve X. et al. Regulation of the mitochondrial permeability transition pore by ubiquinone analogs. A progress report // *Free Radic. Res.* – 2002. – **36**, № 4. – P.405–412.
28. Yamamura T., Otani H., Nakao Y. et al. Dual involvement of coenzyme Q10 in redox signaling and inhibition of death signaling in the rat heart mitochondria // *Antioxid Redox Signal.* – 2001. – **3**, №1. – P.103–112.
29. Young A.J., Johnson S., Steffens D.C., Doraiswamy P.M. Coenzyme Q10: a review of its promise as a neuroprotectant // *CNS Spectr.* – 2007. – **12**, № 1. – P.62–68.
30. Zorov D.B., Filburn C.R., Klotz L.O et al. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes // *J. Exp. Med.* – 2000. – **192**, №7. – P.1001–1014.