

С.В. Тімошук, Г.Л. Вавілова, Н.А. Струтинська, О.Б. Кучменко, Д.М. Петухов, Г.В. Донченко, В.Ф. Сагач

Вплив попередників біосинтезу убихінону *in vivo* на чутливість відкривання мітохондріальної пори у серці старих щурів

*Исследовали чувствительность открывания митохондриальной поры (МП) к действию ее индукторов – ионов кальция (10^{-4} моль/л) и окислителя фениларсиноксида (ФАО) (10^{-4} моль/л), а также определяли содержание убихинона – кофермента Q (КоQ) и модулятора – витамина E в митохондриях сердца взрослых и старых крыс в условиях активации *in vivo* биосинтеза КоQ путем курсового введения им биологически активного комплекса – предшественников биосинтеза КоQ – параоксибензойной кислоты, метионина и модулятора – витамина E. Показано, что активация биосинтеза убихинона приводит к снижению чувствительности открывания МП к ее индукторам и увеличению содержания КоQ и витамина E в митохондриях сердца старых крыс. Результаты экспериментов позволяют сделать вывод, что повышение содержания КоQ за счет активации его биосинтеза в организме является одним из механизмов протекторного действия убихинона в отношении ингибирования МП и этот путь, как и способ введения *per os* препаратов, обогащенных КоQ, может быть использован для коррекции митохондриальной дисфункции при разных патологических состояниях сердечно-сосудистой системы и при старении.*

ВСТУП

Відомо, що на старіння впливають генотоксичні агенти, які можуть пошкоджувати структуру мітохондрій і впливати на такі їх функції, як підтримання мембранного потенціалу ($\Delta\phi_m$), вмісту аденозинтрифосфату (АТФ), дихання, швидкості продукції активних форм кисню (АФК) тощо [14]. З іншого боку, при старінні організму підвищується вміст кальцію, накопичуються вільні радикали, а також змінюється функціональний стан ферментів системи антиоксидантного захисту. Відкривання мітохондріальної пори (МП), яке відбувається в умовах критично підвищених концентрацій кальцію і АФК, супроводжується дисфункцією мітохондрій і функціональними порушеннями такого важливого органа, як серце.

Основним із механізмів зниження вмісту вільних радикалів у мітохондріях є підвищення ефективності та надійності функціонування дихального ланцюга, в якому активну участь бере убихінон – кофермент Q (КоQ). Забезпечення організму людини та тварин КоQ за рахунок його ендогенного синтезу завжди є актуальним у зв'язку з тим, що складні механізми регуляції його вмісту часто порушуються навіть і в здоровому організмі, наприклад, при недостатньому, нераціональному харчуванні, нестачі вітамінів тощо, не кажучи вже про різноманітні захворювання, що супроводжуються порушенням енергетичного обміну взагалі та гальмуванням біосинтезу КоQ зокрема. Крім того, зниження інтенсивності ендогенного синтезу КоQ відбувається з віком [1, 16, 21].

© С.В. Тімошук, Г.Л. Вавілова, Н.А. Струтинська, О.Б. Кучменко, Д.М. Петухов, Г.В. Донченко, В.Ф. Сагач

КоQ відіграє ключову роль у біоенергетичних процесах у клітині насамперед як транспортер електронів у ланцюзі транспорту електронів у мітохондріях. Він є коферментом трьох мітохондріальних ферментних комплексів (I, II і III) дихального ланцюга, які беруть участь у процесі окисного фосфорилування [20]. Убіхінон може реагувати з АФК, зв'язувати радикали супероксид-аніона та тим самим попереджати ініціацію вільнорадикального окиснення ліпідів і білків [10, 22]. Таким чином убіхінон має ще і антиоксидантні властивості. За певних умов він може виступати як прооксидант, що вказує на функціонування його як модулятора редокс-стану клітини за фізіологічних і патологічних умов, зокрема при старінні.

Крім того, біоенергетична функція КоQ є важливою в його клінічному використанні, особливо відносно клітин з високим рівнем метаболізму – кардіоміоцитів. Так, численні дослідження підтверджують важливу роль убіхінону у профілактиці та лікуванні таких захворювань серцево-судинної системи, як гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, інфаркт міокарда тощо [17–19].

Раніше в експериментах на ізольованих за Лангендорфом серцях морських свинок показано, що одноразове введення КоQ₁₀ у дозі 10 мг/кг перед ішемією–реперфузією міокарда призводило до зменшення реперфузійних порушень функції серця та кисневого обміну у міокарді. Зниження ступеня реперфузійних порушень функції серця також корелювало з рівнем вивільненого у коронарне русло мітохондріального фактора – показника відкриття МП в умовах *in vivo*, що й може свідчити про протекторний вплив КоQ₁₀ щодо відкриття МП у кардіоміоцитах. У дослідях *in vitro* препарат КоQ₁₀ також виявляв протекторну дію щодо кальцій- і феніларсиноксиду (ФАО)-індукованого набухання мітохондрій серця дорослих щурів [5]. Таким чином, кофермент КоQ деякою мірою може виступати як інгібітор

МП. Зокрема, показана його роль у регуляції функціонального стану МП, що залучена до механізму апоптозу [1, 16, 22].

Убіхінон – субстрат, який синтезується ендогенно в організмі людини та тварин. Для попередження окисного стресу в клітині слід підтримувати його оптимальний вміст. Нині встановлено тісний зв'язок між процесом старіння та зниженням, зокрема в тканинах серця, синтезу убіхінону [13].

Для забезпечення потреб організму в КоQ навіть при раціональному харчуванні потрібне додаткове надходження його ззовні у вигляді лікувальних препаратів, продуктів, збагачених цим коферментом, або інтенсифікацією процесів його біосинтезу в організмі. Так, було встановлено, що один із проміжних продуктів біосинтезу КоQ – параоксибензойна кислота (ПОБК) – речовина, з якої синтезується бензохінонове ядро молекули убіхінону. Показано, що метіонін є важливим донором метильних груп у синтезі поліізопреноїдного бокового ланцюга КоQ. Крім того, вітамін Е бере участь у початкових стадіях біосинтезу КоQ і є модулятором на термінальному етапі цього процесу [1].

Метою нашої роботи було дослідити чутливість відкриття МП до її індукторів – іонів кальцію й окисника ФАО, а також визначити вміст убіхінону та вітаміну Е в мітохондріях серця старих щурів в умовах активації *in vivo* біосинтезу КоQ за допомогою курсового введення тваринам його попередників – ПОБК, метіоніну та модулятора – вітаміну Е.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на дорослих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–250 г, віком 6 міс і старих щурах-самцях масою 350–450 г, віком 24 міс, яких утримували на стандартному раціоні віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Тварин було поділено на 3 групи: 1-ша – інтактні дорослі тварини; 2-га – інтактні ста-

рі тварини (контроль); 3-тя – старі тварини, яким протягом 10 діб вводили per os за допомогою зонда комплекс біологічно активних сполук – розчинений у рослинній олії – α -токоферолацетат (вітамін Е), ПОБК і донор метильних груп для синтезу КоQ – метіонін [2].

Видалені серця промивали охолодженим 0,9%-м розчином КСІ. Мітохондрії виділяли за описаним методом диференційного центрифугування [3] у нашій модифікації. Вміст білка в суспензії мітохондрій визначали за методом Лоурі [15]. Дослідження відкриття МП проводили за допомогою спектрофотометричної реєстрації набухання мітохондрій, ізольованих із серця щурів. Для цього мітохондрії вміщували в інкубаційне середовище ізотонічного складу (ммоль/л): КСІ – 120, тріс-НСІ – 25, KH_2PO_4 – 3, рН 7,4 (кінцевий об'єм – 3 мл) і реєстрували зниження їх оптичної густини при $\lambda=520$ нм за 3 хв до і через 15 хв після їх набухання за наявності індуктора (іонів кальцію – 10^{-4} моль/л та ФАО – 10^{-4} моль/л) в інкубаційному середовищі. Концентрація білка становила 0,3 мг/мл. Контролем була суспензія нативних мітохондрій без індуктора з наступною реєстрацією оптичної густини протягом 15 хв.

Вміст КоQ та вітаміну Е в серці дорослих, старих щурів до і після активації біосинтезу КоQ визначали в мітохондріях [8].

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики з використанням програм Excel (MS Office XP) та Origin 6.0 (Microcall Inc, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Введення тваринам комплексу біологічно активних сполук спрямовано насамперед на активацію процесів біосинтезу КоQ в їх організмі. В таблиці наведено динаміку вмісту КоQ та вітаміну Е в мітохондріях серця дорослих і старих щурів до і після введення їм комплексу біологічно активних сполук. В останньому випадку спостерігається підвищення вмісту КоQ та вітаміну Е в 1,7 і 1,8 раза відповідно порівняно зі старими тваринами, які не отримували цього комплексу. У попередніх наших дослідженнях з визначення вмісту КоQ у гомогенаті та мітохондріях серця дорослих щурів, яким протягом 10 діб вводили попередники та модулятор вітамін Е біосинтезу КоQ, було продемонстровано підвищення його вмісту в 1,9 і 1,5 раза відповідно [2, 4].

З віком спостерігається інтенсифікація окисних процесів, що супроводжується окисним стресом, який призводить до дисфункції мітохондрій і, як наслідок – до зниження їх здатності синтезувати АТФ. КоQ бере участь у цих процесах як транспортер електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій і як потужний антиоксидант. Показано, що з віком вміст КоQ у гомогенатах тканин людини зменшується [12], в інших дослідженнях продемонстровано відсутність змін цього показника в гомогенатах і мітохондріях мозку та легенів, зростання в печінці та підвищення в серці, нирках і скелетних м'язах [9, 21].

На рис.1 показано, що мітохондрії,

Вміст коферменту КоQ та вітаміну Е в мітохондріях серця щурів до та після введення їм комплексу біологічно активних сполук ($M \pm m$, $n=6$)

Група тварин	Коензим Q, мкг/г білка	Вітамін Е, мг/г білка
Дорослі щури	1446,6 \pm 164,92	7,19 \pm 0,86
Старі щури (контроль)	1643,9 \pm 206,4	6,26 \pm 1,41
Старі тварини після введення їм біологічно активного комплексу	2768,7 \pm 509,6*,**	11,37 \pm 3,63*,**

Примітка. * різниця достовірна порівняно з дорослими тваринами ($P<0,05$); ** різниця достовірна порівняно з контролем – старими тваринами ($P <0,05$).

ізолювані з серця старих щурів, яким вводили попередники активації синтезу КоQ, мають величину набухання на 44 % меншу порівняно з такими, яким не вводили цей комплекс. Це свідчить про те, що в умовах підвищеного ендogenous синтезу КоQ відбуваються зміни в бік поліпшення бар'єрних властивостей мембрани мітохондрій, а саме зменшується її проникність, яка пов'язана зі стабілізацією органел. Крім того, в умовах дії природного індуктора МП – Ca^{2+} в концентрації 10^{-4} моль/л спостерігали також зменшення на 82 % величини набухання мітохондрій серця старих щурів, яким вводили попередники активації синтезу КоQ порівняно з контрольними щурами. Той факт, що після активації *in vivo* синтезу КоQ ступінь набухання мітохондрій серця старих щурів значно менший порівняно з контролем, може свідчити про збільшення стійкості мембрани мітохондрій внаслідок зменшення її проникності не тільки без

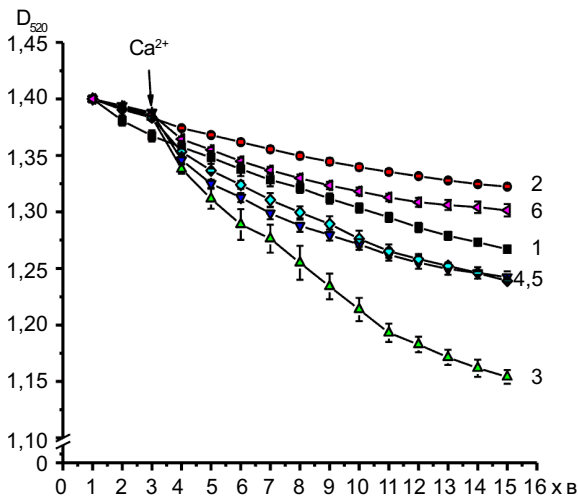


Рис. 1. Набухання мітохондрій серця старих щурів після курсового введення їм попередників біосинтезу коферменту Q в умовах дії індуктора Ca^{2+} (10^{-4} моль/л): 1 – мітохондрії серця старих щурів; 2 – введення попередників біосинтезу коензиму Q; 3 – мітохондрії серця старих щурів і дія Ca^{2+} ; 4 – введення попередників біосинтезу коензиму Q і дія Ca^{2+} ; 5 – преінкубація мітохондрій серця старих щурів з циклоспорином А і дія Ca^{2+} ; 6 – преінкубація мітохондрій серця старих щурів після курсового введення їм попередників біосинтезу коензиму Q з циклоспорином А і дія Ca^{2+}

індуктора Ca^{2+} (див. рис. 1, криві 1,2), але й за його наявності (див. рис. 1, криві 3,4). Циклоспорин А (ЦсА) у концентрації 10^{-5} моль/л частково інгібував кальційіндуковане набухання мітохондрій у серці контрольних старих щурів і повністю – старих щурів, яким вводили попередники активації синтезу КоQ. У останніх вірогідно зникає так звана неспецифічна ЦсА-нечутлива пора, яка поряд із класичною ЦсА-чутливою порою може утворюватися в мітохондріях старих тварин [11], і як раніше показано нами в умовах ФАО-індукованого вивільнення фактора із мітохондрій серця старих щурів [7].

Встановлено, що Ca^{2+} у діапазоні досліджуваних концентрацій 10^{-7} – 10^{-4} моль/л викликає дозозалежне набухання мітохондрій в серці дорослих і старих щурів до і після курсового введення їм попередників біосинтезу КоQ. Ca^{2+} в найменшій концентрації (10^{-7} моль/л) спричиняє мінімальне набухання мітохондрій серця старих і старих щурів за умов стимуляції біосинтезу КоQ. Величина набухання мітохондрій серця старих щурів при дії Ca^{2+} у концентрації 10^{-4}

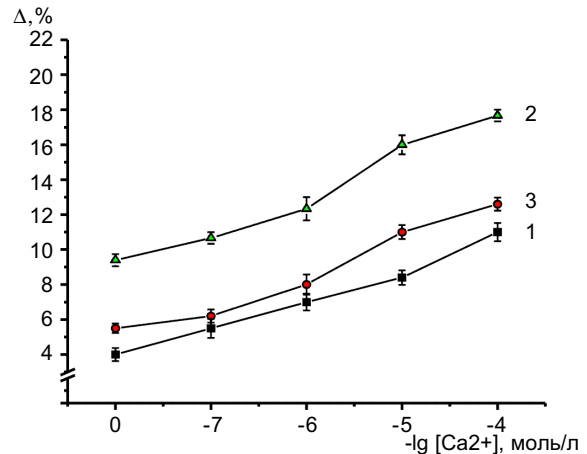


Рис. 2. Концентраційна залежність різниці величини набухання за наявності іонів кальцію мітохондрій серця дорослих (1), старих щурів до введення (2) і після курсового введення (3) попередників біосинтезу коферменту Q ($n=5$); $\Delta\%$ – різниця між показником набухання мітохондрій на 15-й хвилині їх набухання і вихідним значенням оптичної густини цієї суспензії на 1-й хвилині

моль/л після курсового введення біологічно активних сполук для синтезу КоQ удвічі менша порівняно з контролем і наближається до такої у дорослих тварин (рис. 2). Цей факт означає, що в умовах ендогенної активації біосинтезу КоQ ступінь чутливості мітохондрій до дії Ca^{2+} в концентрації 10^{-4} моль/л значно зменшується порівняно зі старими щурами та наближається до такого у дорослих тварин, що, ймовірно, супроводжується відновленням бар'єрних властивостей мембрани, тобто зменшення її проникності.

У разі дії іншого індуктора МП – модифікатора сульфгідрильних груп ФАО в діапазоні досліджуваних концентрацій також спостерігали дозозалежне набухання мітохондрій і наближення величини набухання мітохондрій серця старих щурів після курсового введення попередників біосинтезу КоQ до значень у дорослих тварин. Величина набухання мітохондрій за наявності ФАО (10^{-4} моль/л) в умовах активації біосинтезу КоQ зменшувалась у 1,5 раза порівняно зі значеннями у контрольних щурів (рис. 3), що теж свідчить про зменшення чутливості мітохондрій до дії окисника ФАО за вказаних умов. Раніше було встановлено, що мітохондрії, ізольовані з серця

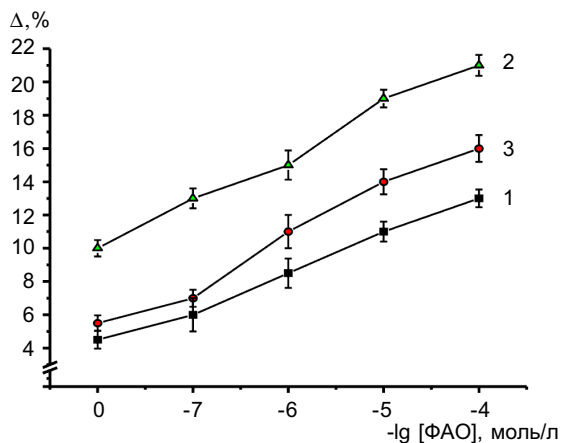


Рис.3. Концентраційна залежність різниці величини набухання мітохондрій дорослих (1), старих щурів до введення (2) і після курсового введення (3) попередників біосинтезу коферменту Q за наявності феніл-арсиноксиду (n=5)

старих щурів, мають підвищену чутливість МП до індукторів її відкриття – кальцію та ФАО [7].

Показано, що у старих щурів після активації синтезу убіхінону величина набухання мітохондрій серця за умов дії ФАО в концентрації 10^{-4} моль/л достовірно зменшувалася на 54 % порівняно з контролем (рис. 4). Преінкубація мітохондрій серця старих щурів з ЦсА (10^{-5} моль/л) за наявності ФАО (10^{-4} моль/л) призводила до зменшення величини набухання мітохондрій в обох випадках, однак більш виражений ефект пригнічення відкриття МП спостерігали на мітохондріях серця старих щурів після курсового введення їм попередників біосинтезу КоQ. У разі дії індуктора відкриття МП – Ca^{2+} у серці старих щурів після введення їм біологічно активного комплексу спостерігали суттєве зниження (вдвічі) величини набухання мітохондрій порівняно зі старими тваринами, ніж у разі

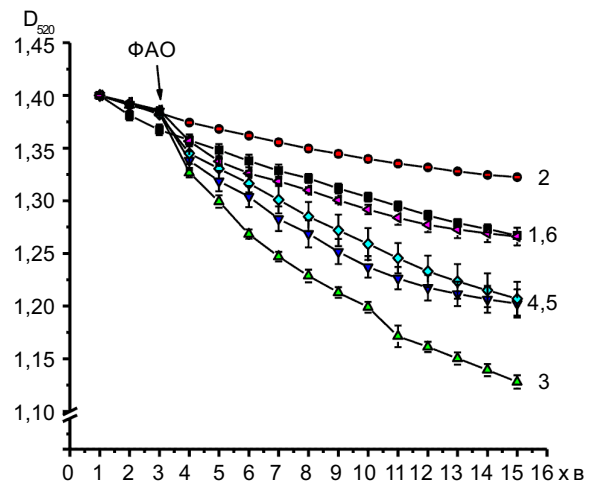


Рис. 4. Набухання мітохондрій серця старих щурів після курсового введення їм попередників біосинтезу коферменту Q в умовах дії феніл-арсиноксиду (ФАО, 10^{-4} моль/л): 1 – мітохондрії серця старих щурів; 2 – введення попередників біосинтезу коензиму Q; 3 – мітохондрії серця старих щурів і дія ФАО; 4 – введення попередників біосинтезу коензиму Q і дія ФАО; 5 – преінкубація мітохондрій серця старих щурів з циклоспорином А і дія ФАО; 6 – преінкубація мітохондрій серця старих щурів після курсового введення їм попередників біосинтезу коензиму Q з циклоспорином А і дія ФАО

дії ФАО – у 1,5 раза. Це пояснюється тим, що останній, як окисник, за своїми фізико-хімічними властивостями може спричинити незворотну пошкоджувальну дію на мембрану, зокрема на білково-ліпідне оточення МП.

Раніше нами було встановлено, що в умовах преінкубації мітохондрій з розчином CoQ_{10} (10^{-5} моль/л) зменшувалася величина кальцій- та ФАО-індукованого набухання мітохондрій у серці дорослих щурів в середньому на 50 і 46 % відповідно та у разі кальційіндукованого набухання мітохондрій старих тварин – на 50 % [5]. У дослідах з вивчення впливу активації біосинтезу убіхінону за допомогою курсового введення старим щурам його попередників ПОбК, метіоніну та модулятора – вітаміну Е на відкриття МП було показано, що захисний ефект щодо набухання мітохондрій в умовах дії індукторів Ca^{2+} та ФАО був значно більший, тобто різниця (Δ) величин набухання мітохондрій у порівнянні зі старими щурами становила 82 і 54 % відповідно.

Отже, комплекс біологічно активних сполук, який складається з вітаміну Е, ПОбК і метіоніну, може спричинити не тільки потужну антиоксидантну дію при старінні, але й активувати ендogenous синтез убіхінону з його вираженими антиоксидантними властивостями. При цьому важливим є збільшення вмісту вітаміну Е в деяких тканинах, зокрема в міокарді. Значна частина його як модулятора задіяна до біосинтезу CoQ , як на початкових, так і на термінальних його стадіях, а інша – зокрема водорозчинна похідна вітаміну Е – тролокс, як було показано в попередніх дослідженнях в умовах *in vivo* та *in vitro* дійсно проявляв захисну щодо мітохондрій дію за допомогою інгібування Ca^{2+} та ФАО-індукованого відкриття МП [6].

Таким чином, активація *in vivo* біосинтезу убіхінону за допомогою курсового введення старим щурам комплексу біологічно активних сполук – ПОбК, метіоніну та вітаміну Е – призводить до зменшення

чутливості відкриття МП до її індукторів – Ca^{2+} та ФАО, ймовірно, внаслідок підвищення в мітохондріях вмісту CoQ і вітаміну Е, який є потужним жиророзчинним антиоксидантом, і разом з тим – модулятором біосинтезу CoQ . Отже, ендogenous шлях підвищення вмісту CoQ внаслідок активації його біосинтезу в організмі є ефективним щодо блокування МП у серці при старінні. Посилення біосинтезу CoQ дійсно може сприяти попереджувальній і протекторній його дії проти відкриття МП. Цей шлях, як і спосіб вживання *per os* існуючих лікувальних препаратів, збагачених CoQ , може бути ефективним щодо корекції мітохондріальної дисфункції при різних патологічних станах серцево-судинної системи та при старінні.

S.V. Timoshchuk¹, G. L. Vavilova¹, N.A. Strutynska¹, E.B. Kuchmenko², D.N. Petukhov², G.V. Donchenko², V.F. Sagach¹

IN VIVO EFFECT OF PRECURSORS AND MODULATOR OF COENZYME Q BIOSYNTHESIS ON SENSITIVITY OF MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE TO INDUCTORS OF ITS OPENING IN OLD RATS' HEART

This research work is devoted to study of the sensitivity of mitochondrial permeability transition pore (MPTP) opening to its inductors – ions Ca^{2+} (10^{-4} mol/l) and oxidant phenylarsine oxide (10^{-4} mol/l) and content of ubiquinone (coenzyme Q, CoQ) and vitamin E in heart mitochondria of adult, old (control) and old rats under administration of precursors and modulator of CoQ biosynthesis - 4-hydroxybenzoic acid, methionine and modulator of CoQ biosynthesis, namely vitamin E. The results of our research demonstrate that administration of complex of biologically active substances, which are precursors and modulators of CoQ biosynthesis, leads to decrease in the sensitivity of MPTP opening to its inductors and increase of CoQ and vitamin E content in old rats heart mitochondria. Therefore the results obtained lead to a conclusion that increase of CoQ content due to administration of precursors and modulator of its biosynthesis is an effective way in the inhibition of MPTP opening. This approach as well as application of CoQ-containing medicals may be used for correction of mitochondrial dysfunction under various pathologies of cardiovascular system and in aging.

¹Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine, Kyiv;

²Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Донченко Г.В. Биохимия убихинона. – К.: Наук. думка, 1988. – 240 с.
2. Кучменко О.Б., Петухов Д.М., Донченко Г.В. Дія адреаміцину на біоенергетичні процеси в тканинах печінки та серця щурів і її корекція попередниками та модуляторами біосинтезу убіхінону // Доп. НАН України. – 2007. – № 12. – С.167–172.
3. 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.
4. Кучменко О.Б., Петухов М.Д., Донченко Г.В. Показники біоенергетичного обміну клітин інтактних тварин при введених попередників і медіаторів біосинтезу убіхінону // Мед. хімія. – 2004. – **6**, №3. – С.88–90.
5. Сагач В.Ф., Вавілова Г.Л., Рудик О.В. та ін. Інгібування мітохондріальної пори як один із механізмів кардіопротекторної дії коензиму Q₁₀ // Фізіол. журн. – 2007. – **53**, №4. – С. 35–42.
6. Сагач В.Ф., Вавілова Г.Л., Струтинська Н.А., Акопова О.В.. Вплив індукторів та інгібіторів мітохондріальної пори на її утворення та на вивільнення неідентифікованого мітохондріального фактора // Там само. – 2003. – **49**, №1. – С.3–11.
7. Сагач В.Ф., Вавілова Г.Л., Струтинська Н.А., Рудик О.В. Старіння підвищує чутливість до індукторів мітохондріальної пори в серці щурів // Там само. – 2004. – **50**, №2. – С. 49–63.
8. Тарасова Н.В., Иванова Г.И., Гололобов А.Д. Участие убихинона в цепи переноса электронов у Candida Kouilliermondii // Микробиология. – 1976. – **45**, №3. – С.400–405.
9. Beyer R.E., Burnett B., Cartwright K.J. et al. Tissue coenzyme Q (ubiquinone) and protein concentrations over the life span on the laboratory rat // Mech. Aging Dev. – 1985. – **32**. – P.267–281.
10. Forsmark-Andree P., Dallner G., Ernster L. Endogenous ubiquinol prevents protein modification accompanying lipid peroxidation in beef heart submitochondrial particles // Free Radic. Biol. Med. – 1995. – **19**, № 6. – P.749–757.
11. He Z., Zemasters J.J. Regulated and unregulated mitochondrial permeability transition pores: a new paradigm of pore structure and function? // FEBS Zet. – 2002. – **512**. – P.1–7.
12. Kalen A., Appelkvist E.L., Dallner G. Age-related changes in the lipid composition of rat and human tissues // Lipids. – 1989. – **24**. – P.579.
13. Lenaz G., D'Aurelio M., Merlo Pich M. et al. Mitochondrial bioenergetics in aging // Biochim. and Biophys. Acta. – 2000. – **1459**, №2–3 – P.397–404.
14. Lopes G.S., Mora O.A., Cerri P. et al. Mitochondrial alterations and apoptosis in smooth muscle from aged rats // Ibid. – 2004. – **1658**, №3. – P.187–194.
15. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, №1. – P.265–275.
16. Meng Q., Wong Y.T., Chen J., Ruan R. Age-related changes in mitochondrial function and antioxidative enzyme activity in fischer 344 rats // Mech. Aging and Develop. – 2007. – **128**. – P.286–292.
17. Pepe S., Marasco S.F., Haas S.J. et al. Coenzyme Q₁₀ in cardiovascular disease // Mitochondrion. – 2007. – **7**, Suppl.1 – P.154–167.
18. Rosenfeldt F., Hilton D., Pepe S., Krum H. Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure // Biofactors. – 2003. – **18**, № 1–4. – P.91–100.
19. Sarter B. Coenzyme Q₁₀ and cardiovascular disease: a review // J. Cardiovascular. Nurs. – 2002. – **16**, № 4 – P.9–20.
20. 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.
21. Sohal R.S., Forster M.J. Coenzyme Q, oxidative stress and aging // Mitochondrion. – 2007. – **7S**. – P.103–111.
22. Turunen M., Olsson J., Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q // Biochim. and Biophys. Acta. – 2004. – **1660**. – P.171–199.

Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
 e-mail: sni-timoshchuk@biph.kiev.ua

Матеріал надійшов до редакції 28.01.2008