

# Биологические и клинические аспекты применения коэнзима Q<sub>10</sub> в кардиологической практике

Л.А. Кравцова, М.А. Школьникова

## Use of coenzyme Q<sub>10</sub> in cardiological care: Biological and clinical aspects

L.A. Kravtsova, M.A. Shkolnikova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

В обзоре приведены данные о биологической роли и клиническом опыте применения коэнзима Q<sub>10</sub> (убихинона) в практической медицине.

*Ключевые слова:* клеточное дыхание, митохондрии, сердечно-сосудистая система, коэнзим Q<sub>10</sub>

The review provides data on the biological role of coenzyme Q<sub>10</sub> (ubiquinone) and the experience in using it in medical practice.

*Key words:* cellular respiration, mitochondria, cardiovascular system, coenzyme Q<sub>10</sub>

### История изучения коэнзима Q<sub>10</sub>

Коэнзим Q<sub>10</sub> представляет собой жирорастворимое соединение из класса бензохинонов. Впервые данное вещество было выделено в США из митохондрий бычьего сердца F. Crane в 1957 г. [1]. В том же году R. Morton определил состав вещества, полученного из печени крысы, как коэнзим Q<sub>10</sub> [2]. Именно R. Morton ввел термин «убихинон» — ubiquitous (повсеместный, вездесущий) quinone. В 1958 г. K. Folkers и соавт. определили точную химическую структуру убихинона: 2,3-dimethoxy-5-methyl-6-decaprenyl benzoquinone и синтезировали это вещество путем ферментации. В середине 60-х прошлого века Y. Yamamura стал первым исследователем в мире, использовавшим родственное коэнзиму Q<sub>10</sub> соединение (коэнзим Q<sub>7</sub>) в лечении застойной сердечной недостаточности [3, 4], а в 1972 г. G. Littarru и K. Folkers показали роль дефицита убихинона в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6].

С середины 70-х годов 20-го столетия в результате совершенствования индустриальных технологий стало возможным производство чистого коэнзима Q<sub>10</sub> в количествах, достаточных для больших клинических испытаний. В 1978 г. за разработку хемииосмотической теории транспорта энергии и обоснование роли убихинона как незаменимого элемента, принимающего участие в синтезе АТФ,

американский ученый Питер Митчел получил Нобелевскую премию [7, 8].

В связи со значительным удешевлением производства данного вещества и появлением очищенного от посторонних примесей коэнзима Q<sub>10</sub>, производимого фармакологическими компаниями в Японии, а также благодаря появлению такого метода исследования, как жидкостная хроматография, позволяющего производить прямое измерение содержания коэнзима в крови и тканях, в начале 80-х годов XX века были достигнуты значительные успехи в изучении роли убихинона в энергетике клетки [9, 10].

### Биологическая роль коэнзима Q<sub>10</sub>

Установлено, что убихинон, образуя со своим гидрохиноном электронно-восстановительную пару, участвует в переносе водородных атомов в дыхательной цепи митохондрий. Свойства убихинона в качестве переносчика электронов и протонов используются в клетке в процессе аэробного гликолиза, или клеточного дыхания [2, 12, 13].

В митохондриях коэнзим является кофактором как минимум трех митохондриальных ферментов (комплексы I, II, III), служит медиатором между иммобилизованными компонентами дыхательной цепи — флавопротеинами, белками и цитохромами, обеспечивает сопряжение электронного транспорта и окислительного фосфорилирования. Митохондриальные ферменты играют существенную роль в синтезе высокоэнергетического фосфата — АТФ, используемого клетками в качестве энергетического субстрата [8, 12].

© Л.А. Кравцова, М.А. Школьникова, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 1:51–57

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Таким образом, являясь одним из активнейших компонентов дыхательной цепи, коэнзим  $Q_{10}$  обеспечивает клеточное дыхание, представляя собой важное звено энергообмена, абсолютно необходимое для жизнедеятельности всех клеток [7, 11, 12]. Перенос электрона и протона хинонового кольца является фундаментально важным для всех форм жизни; при этом в митохондриях животных используется убихинон, в хлоропласте растений — пластохинон, а в бактериях — менахинон [14]. Коэнзим  $Q_{10}$  легко проникает через биологические мембраны и обнаруживается не только в клетках, но и в плазме [12].

Способность человека синтезировать убихинон не позволяет отнести его к витаминам. С учетом выполняемой роли в биохимии клетки в качестве кофермента биохимических реакций коэнзим  $Q_{10}$  обоснованно считается витаминоподобным веществом эндогенной природы. Данное соединение обнаружено у большинства организмов с аэробным метаболическим циклом [1].

#### Потребность организма человека в коэнзиме $Q_{10}$

В настоящее время показано, что коэнзим  $Q_{10}$  синтезируется в печени из аминокислоты тирозина в результате сложного биохимического процесса, который требует участия семи витаминов (С,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ , фолиевой и пантотеновой кислот) и нескольких микроэлементов [15, 16]. Кроме того, он поступает в организм экзогенным путем, т.е. с пищевыми продуктами, в основном животного происхождения. Также коэнзим  $Q_{10}$  содержится в рыбе, субпродуктах, в овощах (брокколи и шпинате), сое и других бобовых, в растительных маслах — рапсовом, кунжутном, соевом [17, 18]. Содержание коэнзима в продуктах питания представлено в таблице [18, 19].

Однако поступление коэнзима с пищей значительно ниже того уровня, который необходим для нормального функционирования организма: с обычной пищей можно получить от 5 до 15 мг коэнзима в день, в то время как суточная потребность колеблется от 40 до 140 мг в зависимости от физиологического состояния организма [17, 20]. При этом даже для получения 15 мг в сутки требуется ввести в ежедневный рацион 200 г сардин, 400 г нежирной говядины или 500 г арахиса [19, 20].

В популяционных исследованиях не было зарегистрировано случаев значительного дефицита коэнзима  $Q_{10}$ , по-видимому, в связи с тем, что биосинтез и разнообразие в диете в большинстве случаев обеспечивают достаточное количество этого вещества [16, 17]. Некоторое понижение концентрации коэнзима в крови может быть обусловлено специфической низкокалорийной диетой, нарушением биосинтеза и/или метаболизма в организме, и встречается, например, при кахексии, при

синдроме нарушенного кишечного всасывания. Генетические дефекты биосинтеза коэнзима  $Q_{10}$  достаточно редки, в медицинской литературе отмечены только 4 случая.

С 20-летнего возраста синтез коэнзима  $Q_{10}$  в организме прогрессивно снижается, и отмечается постепенное уменьшение его уровня в тканях [15, 21]. Снижение концентрации убихинона в плазме отмечается при ряде патологических состояний, преимущественно при сахарном диабете, онкологических заболеваниях, сердечно-сосудистой патологии. Уменьшить содержание коэнзима в плазме способен ряд лекарственных препаратов. Так, показано, что статины, снижающие уровень липидов в крови, ингибируют фермент гидроксиметилглутарил-КоА редуктазу, являющуюся крайне важной для синтеза холестерина и коэнзима  $Q_{10}$  [22]. Дефицит убихинона значим для всех органов и систем организма, но в первую очередь — для сердечно-сосудистой системы, так как клетки сердечной мышцы характеризуются высокими энергетическими потребностями [23, 24].

#### Применение коэнзима $Q_{10}$ в кардиологии

В мире проведены многочисленные клинические исследования по изучению эффективности коэнзима  $Q_{10}$  у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [23—26]. Первую группу сформировали пациенты с застойной сердечной недостаточностью различной этиологии [25, 26]. Перегрузка сердца сопротивлением или объемом, повреждение миокарда сопровождаются нарушениями его систолической и/или диастолической функций [27]. При этом на клеточном уровне сердечная недостаточность характеризуется целым спектром нарушений метаболизма субстратов и энергии и в первую очередь нарушением митохондриального окислительного фосфорилирования, повреждением митохондриальных изоферментов, снижением активности кальциевой АТФ-азы саркоплазматического ретикулула. Все это обуславливает нарушение внутриклеточного распределения ионов кальция с накоплением их в митохондриях, и, в конечном счете, способствует разобщению дыхания с фосфорилированием [27, 28]. На сегодняшний день активно дискутируются вопросы о роли нарушений энергетических функций митохондрий в прогрессировании заболевания и переходе фазы компенсированной гипертрофии миокарда в фазу декомпенсированной сердечной недостаточности [28]. Одним из доказанных механизмов кардиальной дисфункции является ослабление митохондриальной активности как вследствие недостаточного поступления кислорода, так и в результате повреждения митохондрий его активными формами [28, 29].

Содержание коэнзима Q<sub>10</sub> в продуктах питания

Продукт	Количество продукта	Коэнзим Q <sub>10</sub> , мг
Говядина жареная	100 г	3,1
Сельдь маринованная	100 г	2,7
Цыпленок жареный	100 г	1,6
Соевое масло	1 столовая ложка	1,3
Радужная форель, на пару	100 г	1,1
Арахис жареный	100 г	2,8
Кунжут жареный	100 г	2,5
Фисташки жареные	100 г	2,1
Брокколи вареная	1/2 чашки, нарезанная	0,5
Цветная капуста вареная	1/2 чашки, нарезанная	0,4
Апельсин	1 средний	0,3
Клубника	1/2 чашки	0,1
Яйцо вареное	1 среднее	0,1

У большинства пациентов с застойной сердечной недостаточностью препараты коэнзима улучшают сократительную способность миокарда и повышают фракцию выброса. Субъективно пациентами отмечается улучшение самочувствия в виде уменьшения утомляемости, одышки, боли в груди, сердцебиения. Для препаратов коэнзима характерно отсутствие побочных эффектов и неблагоприятных взаимодействий с другими лекарственными средствами [25, 26, 29].

Первое исследование эффективности коэнзима Q<sub>10</sub> у больных с дилатационной кардиомиопатией было проведено Р. Langsjoen в 1985 г. Пациенты получали коэнзим в дозе 100 мг в сутки в течение 3 мес. У большинства из 19 больных было отмечено значительное улучшение как сократительной способности миокарда, так и самочувствия, при этом фракция выброса статистически достоверно повысилась (с 44±3 до 56±10%;  $p < 0,001$ ) [30]. В дальнейшем в мире были осуществлены многочисленные исследования, подтвердившие эффективность использования убихинона при идиопатической дилатационной кардиомиопатии [31—34].

На сегодняшний день клинические исследования показали эффективность использования коэнзима в комплексной терапии не только застойной сердечной недостаточности, но и многих других патологических состояний, в том числе ишемической болезни сердца, атеросклероза, гипертонической болезни [10, 11, 35], миокардиодистрофий различного генеза, миокардитов (токсических, ле-

карственных, аллергических), а также диастолической дисфункции миокарда.

Назначение убихинона пациентам с ишемической болезнью сердца повышает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает депрессию сегмента ST, а также частоту приступов стенокардии. В механизме повреждений, возникающих в результате ишемии и реперфузии, ведущую роль играет активизация свободно-радикальных процессов вследствие образования активных форм кислорода [36, 37]. Клетки миокарда способны ингибировать влияние активных форм кислорода благодаря наличию антиоксидантной системы, центральное место в которой принадлежит коэнзиму Q<sub>10</sub>. Показано, что повышение с помощью убихинона функциональной мощности антиоксидантной системы кардиомиоцитов может предотвратить повреждение миокарда, связанное с избыточным образованием свободных радикалов [38]. Таким образом, назначение коэнзима позволяет сохранить механическую функцию кардиомиоцитов и уменьшить неблагоприятные электрофизиологические изменения во время ишемии и реперфузии, восстановить ультраструктуру и метаболизм кардиомиоцитов, а также улучшить сократительную способность миокарда [39].

На сегодняшний день убедительно продемонстрирована эффективность применения убихинона при диастолической дисфункции миокарда [40, 41]. Основными показателями диастолической

# Кудесан®



## КУДЕСАН ДЛЯ ДЕТЕЙ

Серия препаратов коэнзима Q<sub>10</sub> для детей

- Являются эффективным источником коэнзима Q<sub>10</sub>, который участвует в синтезе АТФ, улучшает процесс энергообмена в клетках.
- Применяются в составе комплексной энерготропной терапии, а также терапии:
  - заболеваний сердечно-сосудистой системы;
  - нарушений иммунной реактивности у часто болеющих детей;
  - синдрома вегетативной дисфункции;
  - нарушений речевого развития;
  - гастродуоденита, панкреатита.



- Содержат коэнзим Q<sub>10</sub> в водорастворимой форме, что повышает биодоступность препаратов более чем вдвое\*.
- Не содержат красителей.
- Удобны в применении: выпускаются в форме раствора и таблеток.

\* Медведев О.С. Определение биодоступности коэнзима Q<sub>10</sub>: препарат Кудесан. Отчет. – МГУ, факультет фундаментальной медицины, кафедра фармакологии.

Телефон горячей линии: **8-800-200-86-86**  
(звонок по РФ бесплатный)  
[www.qudesan.ru](http://www.qudesan.ru)



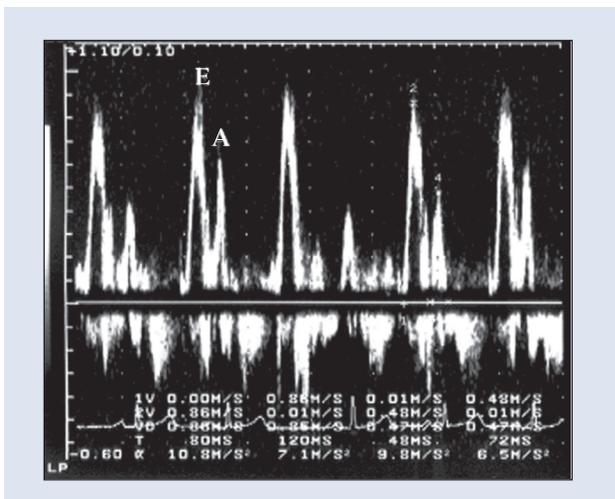


Рис. 1. Диастолическая функция левого желудочка в норме.

Скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (пик E) превышает скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий (пик A).  $E/A > 1$ .

функции являются скорости кровотока в две фазы наполнения желудочков: 1 — раннего диастолического наполнения (пик E), 2 — систолы предсердий (пик A), а также время изоволюметрического расслабления левого желудочка (рис. 1, 2) [42]. В норме фазовое распределение кровотоков наполнения желудочков характеризуется преобладанием скорости кровотока в фазу раннего диастолического наполнения над фазой предсердной систолы, т.е.  $E/A > 1$  (см. рис. 1).

Процесс расслабления миокарда на клеточном уровне начинается во вторую половину механической систолы, захватывает период изоволюметрического расслабления и завершается в фазу раннего диастолического наполнения желудочков. Данный процесс зависит от концентрации ионов кальция в клетке, что обеспечивается работой трансмембранного и саркоплазматического кальциевого насоса (кальциевой АТФ-азой), а процесс перехода ионов в ретикулум требует значительного количества свободных макроэргических фосфатов. Считается, что именно энергоемкий процесс поглощения ионов кальция ретикулумом является наиболее уязвимым звеном, которое нарушается при патологии сердца и инициирует диастолическую дисфункцию [40, 41].

Таким образом, диастолическая функция сердца является более энергозависимой, чем систолическая, и именно она страдает в первую очередь при нарушении образования макроэргов в миокарде [40, 43]. Диастолическая дисфункция возникает вследствие нарушения клеточной релаксации

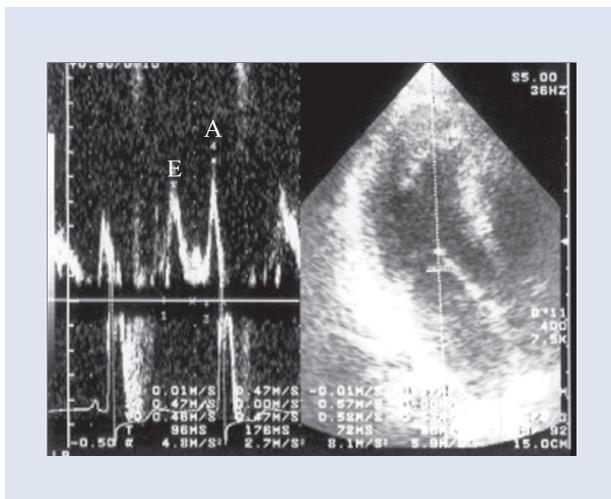


Рис. 2. Диастолическая дисфункция левого желудочка.

Скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий (пик A) превышает скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (пик E).  $E/A < 1$ .

либо пассивных диастолических свойств желудочков и характеризуется нарушением наполнения желудочков [42].

Диастолическая дисфункция встречается при ряде патологических состояний, в том числе при симптоматической артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка, нарушениях сердечного ритма, пролапсе митрального клапана, гипертрофической кардиомиопатии, возрастных изменениях миокарда [40, 41, 43]. Наиболее частое и раннее клиническое проявление диастолической дисфункции миокарда — снижение толерантности к физическим нагрузкам. При этом снижение порога переносимости физических нагрузок может возникать даже на ранних стадиях дисфункции миокарда: при неспособности левого желудочка увеличивать сердечный выброс при физической нагрузке в соответствии с потребностью организма происходит нарастание анаэробного метаболизма в скелетных мышцах, накопление лактата, появление субъективных симптомов усталости. При этом у большинства пациентов отмечается нормальная сократительная способность миокарда, а нарушения объясняются диастолической дисфункцией сердца.

Назначение убинона на срок до 3 мес способствует нормализации диастолической функции, что нередко предшествует улучшению систолической, т.е. сократительной, функции миокарда [43]. Включение препаратов коэнзима в комплексную антигипертензивную терапию способствует, наряду со значительным улучшением диастолической

функции миокарда, более быстрому наступлению гипотензивного эффекта [44], а у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией диастолическая функция нередко улучшается с уменьшением степени гипертрофии миокарда [45].

В кардиохирургической практике препараты коэнзима используются в процессе предоперационной подготовки больных для повышения толерантности миокарда к гипоксии [46, 47]. В послеоперационном периоде отмечено более быстрое восстановление функциональных параметров миокарда, а также уменьшение риска развития таких тяжелых осложнений, как желудочковые тахикардии [48].

Отечественный препарат кудесан (компания «Аквион») представляет собой водорастворимую форму убихинона, разрешенную к применению в педиатрии. По данным клинико-фармакологических исследований, кудесан обладает всеми свойствами коэнзима  $Q_{10}$ , в том числе кардиопротекторной активностью, что позволяет эффективно использовать препарат при ишемических, стрессорных и первичных митохондриальных повреждениях миокарда, а также с целью получения антиоксидантного эффекта [49].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Много лет назад застойная сердечная недостаточность послужила первой моделью дефицита коэнзима  $Q_{10}$  в крови и тканях, а медикаментозная терапия препаратами убихинона — первым опытом восполнения этого дефицита, что в итоге приводило к улучшению функции миокарда. В дальнейшем были проведены сотни исследований,

посвященных проблеме использования коэнзима  $Q_{10}$  при различных нарушениях сердечно-сосудистой системы, и доказана его эффективность при ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, атеросклерозе и многих других формах хронической патологии.

Положительный эффект от приема коэнзима  $Q_{10}$ , вероятно, происходит не только вследствие простого восполнения дефицита кофермента, поскольку клинические улучшения часто наблюдаются у пациентов с нормальным содержанием убихинона в крови до лечения, а оптимальное клиническое улучшение достигается при повышении его уровня в крови сверх нормального в 2—4 раза. Высокая концентрация убихинона в крови может требоваться для повышения его уровня в тканях с целью воздействия на поврежденные митохондрии как с помощью активации ферментов (в частности, оксидоредуктазы плазматической мембраны), так и путем прямого влияния на функцию поврежденных митохондрий. Почти всегда улучшение клинических показателей начинается через 1—4 нед от начала приема кофермента, а максимальное клиническое улучшение достигается через несколько месяцев. Возможные причины такого «запаздывания» клинического эффекта связаны со временем, которое требуется для достижения адекватного уровня коэнзима  $Q_{10}$  в тканях.

В процессе исследований не было отмечено никаких неблагоприятных эффектов или негативного взаимодействия убихинона с другими препаратами. Поэтому коэнзим  $Q_{10}$  рекомендуется не только как дополнение к основной медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, но и в качестве средства их профилактики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Crane F.L., Hatefi Y., Lester R.I., Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochimica et Biophys. Acta* 1957; 25: 220—221.
2. Morton R.A., Wilson G.M., Lowe J.S., Leat W.M.F. Ubiquinone. In: *Chemical Industry* 1957; 1649.
3. Yamamura Y. Clinical status of Coenzyme Q and prospects. In: K. Folkers, Y. Yamamura (eds.). *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier 1977; 281—298.
4. Yamamura Y. A survey of the therapeutic uses of coenzyme Q. In: G. Lenaz (ed.). *Coenzyme Q. Biochemistry, Bioenergetics and Clinical Applications of Ubiquinone*. John Wiley & Sons 1985; 479—505.
5. Littarru G.P., Ho L., Folkers K. Deficiency of Coenzyme  $Q_{10}$  in human heart disease. Part I. *Internat J Vit Nutr Res* 1972; 42: 2: 291.
6. Littarru G.P., Ho L., Folkers K. Deficiency of Coenzyme  $Q_{10}$  in human heart disease. Part II. *Internat J Vit Nutr Res* 1972; 42: 3: 413.
7. Mitchell P. The vital protonmotive role of coenzyme Q. In: K. Folkers, G.P. Littarru, T. Yamagami (eds.). *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier 1991; 3—10.
8. Mitchell P. Respiratory chain systems in theory and practice. In: C.H. Kim et al. (eds.). *Advances in Membrane Biochemistry and Bioenergetics*. New York: Plenum Press 1988; 25—52.
9. Hamada M., Kazatani Y., Ochi T. et al. Correlation between serum Co $Q_{10}$  level and myocardial contractility in hypertensive patients. In: K. Folkers, Y. Yamamura (eds.). *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Amsterdam: Elsevier 1984; 263—270.
10. Crane F.L., Sun I.L., Barr R., Morr D.J. Coenzyme Q in Golgi apparatus membrane redox activity and proton uptake. In: K. Folkers, Y. Yamamura (eds.). *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier 1984; 77—86.
11. Ernster L. Facts and ideas about the function of coenzyme  $Q_{10}$  in the Mitochondria. In: K. Folkers, Y. Yamamura (eds.). *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Amsterdam: Elsevier 1977; 15—18.
12. Crane F.L. Biochemical functions of coenzyme  $Q_{10}$ . *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 6: 591—598.

13. Marri P., Grenner D., Meies P., Roduэлл В. Биохимия человека. М 1993; 1—2.
14. Lutke-Brinkhaus F., Liedvogel B., Kleinig H. On the biosynthesis of ubiquinones in plant mitochondria. Eur J Biochem 1984; 141: 537—541.
15. Ernster L., Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. Biochim Biophys Acta 1995; 1271: 195—204.
16. Overvad K., Diamant B., Holm L. et al. Coenzyme Q<sub>10</sub> in health and disease. Eur J Clin Nutr 1999; 53: 10: 764—770.
17. Weber C. Dietaty intake and absorption of coenzyme Q. In: V.E. Kagan, P.J. Quinn (eds.). Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease. Boca Raton: CRC Press 2001; 209—215.
18. Kamei M., Fujita T., Kanbe T. et al. The distribution and content of ubiquinone in foods. Int J Vitam Nutr Res 1986; 56: 1: 57—63.
19. Mattila P., Kumpulainen J. Coenzymes Q<sub>9</sub> and Q<sub>10</sub>: Contents in foods and dietary intake. J Food Comp Anal 2001; 14: 4: 409—417.
20. Weber C., Bysted A., Holmer G. Coenzyme Q<sub>10</sub> in the diet-daily intake and relative bioavailability. Mol Aspects Med 1997; 18: Suppl S: 251—254.
21. Frei B., Kim M., Ames B.N. Ubiquinol-10 is an elective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. Proc Natl Acad Sci 1990; 87: 4879—4883.
22. Ghirlanda G., Oradei A., Manto A. et al. Evidence of Plasma CoQ<sub>10</sub> — Lowering Effect by HMG-CoA Reductase Inhibitors: A double blind, placebo-controlled study. Clin Pharmacol J 1993; 33: 3: 226—229.
23. Littarru G.P., Ho L., Folkers K. Deficiency of coenzyme Q<sub>10</sub> in human heart disease. Part II. Int J Vitam Nutr Res 1972; 42: 413—434.
24. Folkers K., Langsjoen P.H., Willis R. et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. Proc Natl Acad Sci 1990; 87: 8931—8934.
25. Swedberg K., Hoffman-Berg C., Rehnqvist N., Astrom H. Coenzyme Q<sub>10</sub> as an adjunctive in treatment of congestive heart failure. 64th Scientific Sessions American Heart Association 1991; 774—776.
26. Morisco C., Trimarco B., Condorelli M. Effect of coenzyme Q<sub>10</sub> therapy in patients with congestive heart failure: A long-term multicenter randomized study. Seventh International Symposium on Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Clin Invest 1993; 71: 134—136.
27. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. Ст-Петербург: ИКФ «Фоллиант» 1998; 320.
28. van Bilsen M., Smeets P.J.H., Gilde A.J., van der Vusse G.J. Metabolic remodeling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? Cardiovascular Research 2004; 61: 2: 218—226.
29. Baggio E., Gandini R., Plancher A.C. et al. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q<sub>10</sub> as adjunctive therapy in heart failure. CoQ<sub>10</sub> Drug Surveillance Investigators. Molecular Aspects of Medicine 1994; 15: 287—294.
30. Langsjoen P.H., Vadhanavikit S., Folkers K. Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q<sub>10</sub>. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 4240—4244.
31. Langsjoen P.H., Folkers K. Long-term efficacy and safety of coenzyme Q<sub>10</sub> therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990; 65: 7: 521—523.
32. Folkers K., Vadhanavikit S., Mortensen S.A. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q<sub>10</sub>. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 901—904.
33. Greenberg S., Frishman W.H. Coenzyme Q<sub>10</sub>: a new drug for cardiovascular disease. J Clin Pharmacol 1990; 30: 596—608.
34. Permanetter B., Rossy W., Klein G. et al. Ubiquinone (coenzyme Q<sub>10</sub>) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy. European Heart J 1992; 13: 11: 1528—1533.
35. Tran M.T., Mitchell T.M., Kennedy D.T., Giles J.T. Role of coenzyme Q<sub>10</sub> in chronic heart failure, angina, and hypertension. Pharmacotherapy 2001; 21: 7: 797—806.
36. Ruuge E.K., Ledenev A.N., Lakomkin V.L. et al. Free radical metabolites in myocardium during ischemia and reperfusion. Am J Physiol 1991; 261: 81—86.
37. Zweier J.L., Flaherty J.T., Weisfeldt M.L. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 1404—1407.
38. Nohl H. A novel superoxide radical generator in heart mitochondria. FEBS Letter 1993; 214: 268—273.
39. Serra G., Lissoni F., Piemonti C., Mazzola C. Evaluation of CoQ<sub>10</sub> in patients with moderate heart failure and chronic stable effort angina. In: K. Folkers, T. Yamagami, G.P. Littarru (eds.). Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Amsterdam: Elsevier 1991; 327—338.
40. Langsjoen P.H., Langsjoen A., Folkers K. Isolated diastolic dysfunction of the myocardium and its response to CoQ<sub>10</sub> treatment. Clinical Investigator 1993; 71: 140—144.
41. Oda T. Recovery of Load-induced Left Ventricular Diastolic Dysfunction by Coenzyme Q<sub>10</sub>: Echocardiographic Study. Molec Aspects Med 1994; 15: Suppl: 149—154.
42. Верченко Е.Г., Березницкая В.В. Особенности диастолической функции в детском возрасте. Нижегородский мед журн 2001; 18: 16—20.
43. Langsjoen P.H., Langsjoen A., Willis R., Folkers K. The Aging Heart: Reversal of Diastolic Dysfunction Through the Use of Oral CoQ<sub>10</sub> in the Elderly. In: R.M. Klatz, R. Goldman (eds) Anti-Aging Medical Therapeutics. Health Quest Publications 1997; 113—120.
44. Langsjoen P.H., Langsjoen A., Willis R., Folkers K. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q<sub>10</sub>. The Molecular Aspects of Medicine 1994; 15: 265—272.
45. Langsjoen P.H., Langsjoen A., Willis R., Folkers K. Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy with Coenzyme Q<sub>10</sub>. Molecular Aspects of Medicine 1997; 18: 145—151.
46. Sunamori M., Tanaka H., Maruyama T. et al. Clinical experience of coenzyme Q<sub>10</sub> to enhance intraoperative myocardial protection in coronary artery revascularization. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 2: 297—300.
47. Tanaka J., Tominaga R., Yoshitoshi M. et al. Coenzyme Q<sub>10</sub>: the prophylactic effect on low cardiac output following cardiac valve replacement. Ann Thorac Surg 1982; 33: 2: 145—151.
48. Chello M., Mastroberto P., Romano R. et al. Protection by coenzyme Q<sub>10</sub> from myocardial reperfusion injury during coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1994; 58: 5: 1427—1432.
49. Лакомкин В.Л., Коркина О.В., Цыленкова В.Г. и др. Влияние гидрофильной формы убинона на сердечную мышцу при окислительном стрессе. Кардиология 2004; 44: 1: 43—47.

Поступила 07.11.07