

Коэнзим Q₁₀ (Кудесан) в профилактике и лечении артериальной гипертензии

Л.М. Житникова

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Житникова Л.М. — доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины ФППОВ Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Контактная информация: E-mail: ravop21vec@gmail.com (Житникова Лариса Михайловна).

Резюме

Анализ современных литературных данных по изучению и использованию коэнзима Q₁₀ свидетельствует о его важной роли в поддержании энергетического гомеостаза клеток и всего организма через реализацию коферментной и антиоксидантной функций. На материале отечественных и зарубежных исследований показано значение коэнзима Q₁₀ в профилактике и лечении артериальной гипертензии. Обсуждаются механизмы его терапевтического действия при патологии сердечно-сосудистой системы, эффективность использования различных доз коэнзима Q₁₀ и преимущества солюбилизированных форм Кудесана.

Ключевые слова: окислительный стресс, антиоксидантная система, артериальная гипертензия, коэнзим Q₁₀ (Кудесан).

Coenzyme Q₁₀ (Kudesan) in the prevention and treatment of hypertension

L.M. Zhitnikova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: E-mail: ravop21vec@gmail.com (Larisa M. Zhitnikova, MD, PhD, Professor at Family Medicine Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Abstract

Contemporary data confirm an important role of coenzyme Q₁₀ in cell and body energy homeostasis maintenance through the implementation of co-enzyme and antioxidant functions. The role of coenzyme Q₁₀ in prevention and treatment of hypertension is also proven. The article discusses the mechanism of its therapeutic action in cardiovascular pathology, efficacy of different doses of coenzyme Q₁₀ and the benefits of soluble forms of Kudesan.

Key words: oxidative stress, antioxidant system, arterial hypertension, Coenzyme Q₁₀ (Kudesan).

Статья поступила в редакцию: 12.12.10. и принята к печати: 20.12.10.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются лидирующей причиной смерти населения в России. Из 100 тысяч человек только от инфаркта миокарда ежегодно умирают 330 мужчин и 154 женщины, а от инсульта — 204 мужчины и 151 женщина. Почти половина тех, кто умирает от болезней сердца, — это люди активного и трудоспособного возраста. Намети́лась крайне опасная тенденция, когда ССЗ поражают россиян в возрасте от 20 лет. В структуре ССЗ ведущее место как по распространенности, так и по смертности занимают ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия (АГ), а также ее осложнения — инфаркт миокарда и инсульт. Для практической медицины становится актуальной разработка принципов эффективной профилактики и лечения ССЗ с учетом всех патогенетических особенностей [1].

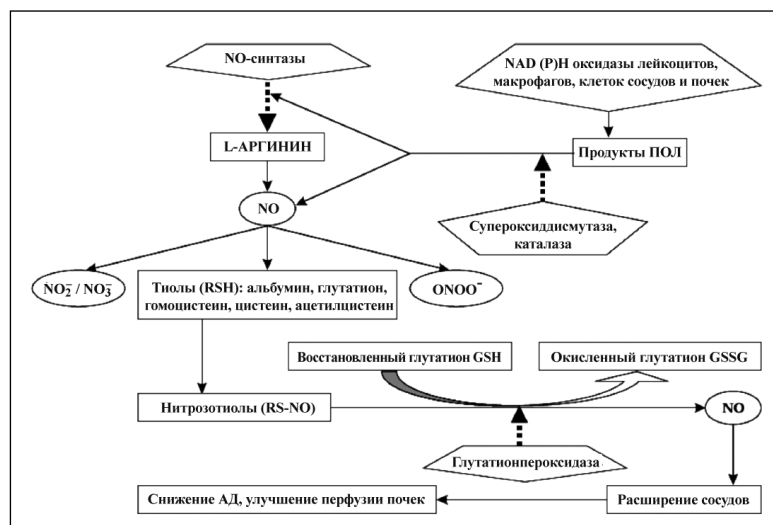
В последние годы получено большое количество данных в пользу участия окислительного стресса в возникновении и развитии многих ССЗ, включающих атеросклероз, коронарную недостаточность, сердечную недостаточность (СН), АГ [2–6]. Универсальным меха-

низмом приспособления клетки к изменяющимся в результате заболеваний условиям существования является перестройка обмена веществ и энергии. В настоящее время хорошо известно, что в ответ на выраженную гипоксическую агрессию развиваются процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) с формированием синдрома липидной пероксидации [7].

В наиболее общем виде гипоксию в результате нарушенного кровообращения при АГ можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования.

Свободнорадикальное окисление (СРО) необходимо для нормального функционирования организма. СРО способствует уничтожению отживших клеток, предупреждает злокачественную трансформацию клеток, модулирует энергетические процессы за счет активности дыхательной цепи в митохондриях, пролиферацию и дифференциацию клеток, транспорт ионов, участвует в регуляции проницаемости клеточных мембран, в раз-

Рисунок 1. Роль ферментов антиоксидантной системы в регуляции содержания NO, артериального давления и функции почек при артериальной гипертензии



Примечание: АД — артериальное давление; NO — оксид азота.

рушении поврежденных хромосом. Однако регулирующие функции молекул активного кислорода у здорового человека могут трансформироваться в их повреждающее влияние [8].

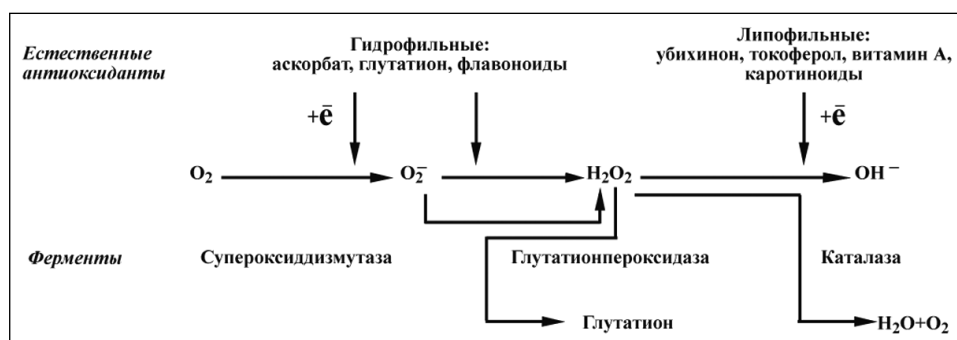
При АГ обнаружена причинно-следственная связь между активацией процессов СРО липидов и белков в тканях и характером повреждений органов сердечно-сосудистой системы (ССС) [9]. Показано, что активация СРО оказывает повреждающее действие на нормальное течение биохимических процессов и функцию тканевых структур органов ССС. Патологическое СРО нарушает синтез простагландинов, окисление катехоламинов, способствует нарушению регуляции артериального давления (АД) и прогрессированию АГ. Повышенная выработка гидроксильных радикалов и пероксинитрита с образованием окисленных форм белков, липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности при АГ способна оказывать повреждающее действие на сосудистый эндотелий. Патогенность СРО будет тем значительнее, чем будет меньше выработка липопротеидов высокой плотности как антиоксидантного соединения [10].

Одним из основных биохимических маркеров дисфункции эндотелия является дефицит оксида азота — NO. При АГ к дефициту NO приводит образование избыточного количества свободных радикалов, деградация брадикинина, сниженная активность NO-синтазы. Ак-

тивация свободнорадикальных процессов при АГ ведет к уменьшению синтеза эндогенного NO и инактивации NO липидными радикалами. В результате снижается эндотелий-зависимая вазодилатация, уменьшается эффективность многих классов гипотензивных препаратов, так как они реализуют свою фармакологическую активность через систему эндогенного NO. Окислительный стресс (ОС), дисфункция эндотелия и апоптоз могут сами по себе способствовать прогрессированию АГ, дополняя друг друга в виде самоподдерживающейся системы, и поддерживать перманентное повреждение органов-мишеней (рис. 1) [11].

Как известно, вышеуказанные типовые метаболические сдвиги, возникающие при гипоксии различного происхождения, безусловно, сочетаются и с определенными особенностями нарушений метаболизма в тех или иных органах и тканях, обусловленными спецификой их структурной и функциональной организации. У больных с АГ такие изменения в первую очередь происходят в тканях центральной нервной системы и миокарда, характеризующихся высокой интенсивностью аэробных процессов и, соответственно, максимальной чувствительностью к развитию гипоксических состояний [12]. Причем эти изменения возникают намного раньше клинических проявлений заболеваний.

Рисунок 2. Схема антиоксидантной защиты клеток



Однако у человека имеются эффективные защитные системы, способные либо предотвратить повреждающее действие продуктов ПОЛ, либо ингибировать их образование на стадии активации кислорода, или разрушить уже образовавшиеся метаболиты [13–14].

Систему защиты тканей и клеток от токсических метаболитов кислорода и продуктов ПОЛ можно условно разделить на (рис. 2):

- физиологическую (механизмы, осуществляющие регуляцию доставки и поступления кислорода к клеткам);
- биохимическую (собственно антиоксидантную систему (АОС) организма, то есть широкий класс химических соединений, снижающих активность радикальных окислительных процессов).

Именно биохимическая АОС в виде неферментных низкомолекулярных жир- и водорастворимых антиоксидантов (АО) ингибирует СРО во внеклеточном секторе путем прямого захвата и нейтрализации радикалов. Жирорастворимые гидрофобные АО играют главенствующую роль в защите основных структурных компонентов биологических мембран, фосфолипидов или погруженных в липидный слой белков.

Среди липофильных АО особое место занимает убихинон (кофермент Q, CoQ_{10}) — структурно близкий к витамину Е по действию и активности. Основная часть внутриклеточного убихинона содержится в митохондриях, ядре, эндоплазматическом ретикулуме и лизосомах. Важнейшей функцией внутриклеточного CoQ_{10} является участие в митохондриальной цепи транспорта электронов в дыхательной цепи, что предопределяет его действие как регулятора АО-гомеостаза в клетке.

Впервые убихинон был выделен в 1957 г. доктором Фредом Крейном из бычьего сердца, в 1958 г. К. Фолкерс определил его структуру. Уже в 1978 г. за разработку теории действия CoQ_{10} как незаменимого клеточного компонента, принимающего участие в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ), американский ученый Питер Митчел получил Нобелевскую премию [15]. С тех пор наблюдается постоянный, возрастающий интерес ученых и врачей во всем мире к изучению и использованию действия убихинона на организм человека при различных состояниях [16–20].

По химической природе CoQ_{10} — это 2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинон с изопреновой цепью в 6-м положении. Убихинон встречается во всех клеточных мембранах, в плазме крови и ЛПНП. CoQ_{10} ингибирует процессы свободнорадикального ПОЛ биологических мембран, ЛПНП, защищает дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) от активных форм кислорода. В организме человека преимущественные концентрации CoQ_{10} содержатся в наиболее энергоемких и метаболически активных клетках мышцы сердца (114 мкг/г), скелетных мышц (40 мкг/г), почек (67 мкг/г) и печени (55 мкг/г), а также в клетках, выполняющих иммунные функции. Нормальный уровень CoQ_{10} в крови у взрослых составляет около 1 мг/мл [21–23].

Убихинон, являясь витаминоподобным веществом, синтезируется в организме из аминокислоты тирозин при участии витаминов B_2 , B_3 , B_6 , B_{12} , С, фолиевой и

пантотеновой кислот, а также ряда микроэлементов. При дефиците витаминов и микроэлементов, при нарушениях со стороны регулирующих ферментных систем даже вне какой-либо патологии эндогенный биосинтез CoQ_{10} не обеспечивает потребностей организма [24]. Кроме того, отмечены возрастные изменения содержания CoQ_{10} в тканях человеческого организма: к 20 годам концентрация его в миокарде достигает максимума, к 40 годам падает на 30 %, а к 60 — на 50 % от максимума. Однако возраст — не единственная причина снижения содержания CoQ_{10} в организме. Такие дегенеративные заболевания, как атеросклероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, связаны с дефицитом синтеза CoQ_{10} , а гипертиреоз, гепатиты, бронхиальная астма и другие сопровождаются снижением его синтеза. Частично компенсировать дефицит может поступление CoQ_{10} с пищей, а полностью — прием препаратов CoQ_{10} .

Убихинон — единственный липидорастворимый АО, синтезирующийся в клетках животных и человека. Принципиальное отличие CoQ_{10} от других АО — способность к восстановлению своей антиоксидантной активности после окисления с помощью ферментных систем организма и АО неферментной природы (аскорбата, α -токоферола) [25–26]. Кроме того, CoQ_{10} способен восстанавливать активность других АО.

Реализация антиоксидантной и коферментной функций CoQ_{10} определяет его ключевое значение в повышении сократительной способности миокарда и поперечнополосатой мускулатуры; улучшении кровотока в миокарде; антиаритмическом и гипотензивном действии; повышении толерантности к физической нагрузке, антиатеросклеротическом эффекте; апоптозе и замедлении процессов старения [27–29].

В последние годы предприняты успешные попытки клинического использования CoQ_{10} для восстановления дыхательных ферментативных систем митохондрий при гипоксиях различного генеза [30–32]. К их числу относится препарат Кудесан [33–34]. Наиболее изучено влияние CoQ_{10} на ССС. Более чем 30-летний опыт клинических исследований его применения убедительно доказывает существенную роль дефицита убихинона в развитии кардиологической патологии. Показано, что если уровень CoQ_{10} падает на 25 %, то клетки испытывают дефицит энергии и ухудшается биоэнергетический метаболизм сердечной мышцы. Снижение содержания CoQ_{10} на 75 % приводит к гибели клеток [15, 35–36].

Известно, что в условиях АГ в сосудистой стенке ОС сопровождается избытком супероксид-радикала, который окисляет эндотелиальный оксид азота (NO) с образованием пероксинитрита, непригодного для синтеза эндотелиального релаксирующего фактора, что в свою очередь приводит к вазоконстрикции и повышению АД.

В работе Р.Н. Langsjoen и соавт. (1997) у 424 больных ССЗ показано статистически значимое улучшение миокардиальной функции при использовании CoQ_{10} в дозе от 75 до 600 мг в день [37]. Авторы считают, что CoQ_{10} — безопасное и эффективное дополнительное средство, использование которого не только улучшает

клинические результаты, но и позволяет снизить суммарные затраты на лечение.

F.L. Rosenfeldt и соавт. (2003, 2007) считают, что CoQ_{10} улучшает продукцию энергии в митохондриях, шунтирует дефектные компоненты дыхательной цепи и уменьшает эффекты ОС [38–39]. Они выдвигают гипотезу, что предварительная терапия CoQ_{10} до стресса может улучшать восстановление миокарда после стресса. Принимая во внимание данные о достоверной корреляции между степенью тяжести недостаточности кровообращения и снижением уровня CoQ_{10} , S.A. Mortensen (2003) было высказано предположение о целесообразности его применения при лечении хронической СН [40].

В целом ряде исследований изучено лечебное действие CoQ_{10} у больных АГ. Дозировка CoQ_{10} подбиралась индивидуально — так, чтобы достигнуть уровня в крови 2 мкг/мл. Отмечено постепенное улучшение функционального статуса пациентов и снижение потребности в гипотензивной терапии. Также отмечено существенное улучшение толщины стенки левого желудочка и диастолической функции миокарда [38].

R.B. Singh (1999) установил, что лечение больных с АГ в течение 8 недель CoQ_{10} по 120 мг/день достоверно снижает систолическое и диастолическое АД, уровень триглицеридов, липидных пероксидаз, малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, уровень инсулина натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, а также

повышает уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), витаминов А, С, Е и β -каротина (все значения статистически значимы при $p < 0,005$). В контрольной группе аналогичных больных, получавших комплекс витаминов группы В, установлено только увеличение в крови уровней витамина С и β -каротина. Авторы полагают, что механизм снижения АД у гипертоников включает в себя не только предотвращение ОС, но и улучшение инсулинового ответа на гипергликемию [20].

По мнению V. Digiesi и соавт. (1992), основное воздействие CoQ_{10} у пациентов с АГ сводится к воздействию на эндотелий и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. CoQ_{10} приводит к улучшению эндотелиальной функции за счет угнетения ОС и усилению митохондриальной биоэнергетики [41].

B.E. Burke и соавт. (2001) изучали гипотензивное действие CoQ_{10} при изолированной систолической АГ у 83 больных в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Больные основной группы получали 120 мг/сут. CoQ_{10} внутрь в течение 12 недель. По окончании исследования обнаружено снижение уровня систолического АД на $17,8 \pm 7,3$ мм рт. ст. Переносимость лечения была вполне удовлетворительной, ортостатической гипотензии не наблюдалось [16].

J.M. Hodgson и соавт. (2002) изучали эффективность CoQ_{10} у 74 больных сахарным диабетом типа 2 с

Кудесан® – препарат коэнзима Q_{10}

Применяется в составе комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистого континуума:

- хронической сердечной недостаточности,
- ишемической болезни сердца,
- артериальной гипертензии.

Использование коэнзима Q_{10} в комплексной терапии ишемической болезни сердца¹:

- снижает частоту ангинозных приступов,
- уменьшает потребность в нитратах.

Использование коэнзима Q_{10} в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности²:

- повышает толерантность к физическим нагрузкам,
- улучшает функциональный класс заболевания,
- снижает количество госпитализаций,
- улучшает гемодинамические показатели.



Не является лекарством. Реклама. Изображения используются в иллюстративных целях. Представленные в изображениях лица являются моделями.



www.akvion.ru
www.qudesan.ru

¹ Микин В.П., Шарова В.Г., Черныгина М.А., Малецкая Е.В. Возможности коррекции состояния эндотелиальной функции у больных хронической ишемической болезнью сердца // Селемил Мадрид. Кардиология. — 2010. — Т. 12. — № 10.
² Шарова В.М., Шаронова Т.Н., Малецкая Е.В., Калышкова Е.И., Косталева А.П. Возможности применения различных доз коэнзима Q_{10} у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. — 2010. — Т. 11. — № 4 (60).

дислипидемией и АГ. Было проведено двойное слепое рандомизированное двухкомпонентное исследование. Лечение, длившееся 12 недель, проводилось в 4 группах с включением: 1) КоQ₁₀ по 200 мг/день, 2) фенофибрат по 200 мг/день, 3) сочетание этих средств, 4) плацебо. Фенофибрат не оказал влияния на содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), уровень АД и содержание в крови F2-изопрастаноидов. У больных, получавших КоQ₁₀, достоверно снизилось систолическое (на 6,1 ± 7,3 мм рт. ст., $p = 0,02$) и диастолическое (на 2,9 ± 1,4 мм рт. ст., $p < 0,048$) АД, в 3 раза возросло содержание в крови КоQ₁₀ ($p < 0,001$) и достоверно уменьшилась концентрация HbA_{1c} (на 0,37 ± 0,17 %, $p < 0,0345$). Таким образом, было установлено, что КоQ₁₀ способен контролировать у больных сахарным диабетом типа 2 как АД, так и уровень гликемии [42].

В мета-анализе 8 клинических исследований F.L. Rosenfeldt (2007), посвященных применению КоQ₁₀ в лечении АГ, показано, что прием КоQ₁₀ в дозе 75–360 мг/сут. способствует снижению систолического АД на 11–17 мм рт. ст. и диастолического АД от 8 до 10 мм рт. ст. Важно, что снижались АД и сопротивление сосудов при неизменном сердечном выбросе. Однако у здоровых животных и людей прием КоQ₁₀ не сопровождается прямым вазодилатирующим и гипотензивным эффектом. Следовательно, гипотензивный эффект КоQ₁₀ проявляется лишь при наличии эндотелиальной дисфункции, вызванной ОС у пациентов с АГ [39]. У пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией показано положительное влияние КоQ₁₀ на состояние эндотелия и уровень АД [43–44].

В связи с трудностями усвоения жирорастворимой формы убихинона несомненную перспективу для клинического изучения представляет Кудесан — водорастворимая форма КоQ₁₀, которая обладает всеми фармакологическими свойствами своего предшественника и более высокой биодоступностью [45–46], что позволяет эффективно использовать ее при ишемических, стрессорных и первичных митохондриальных повреждениях миокарда, интенсивных эмоциональных и физических нагрузках, когда возрастает потребность в убихиноне, а также с целью получения антиоксидантного эффекта [26, 47]. При длительном приеме солиubilизированных форм КоQ₁₀ (Кудесана) 5–10 мг/кг/сут. плазменные концентрации КоQ₁₀ в 2,5 раза выше, а относительная биодоступность в 3–6 раз больше, чем при использовании жирорастворимой формы [7, 48].

Одним из эффективных путей поддержания здоровья россиян является раннее выявление лиц, находящихся в пограничных состояниях («на грани нормы и патологии»), и проведение среди них профилактических мероприятий. Длительное негативное влияние эколого-психосоциальных наслоений приводит к срыву адаптивных процессов. Неспецифической основой дезадаптации являются изменения энергетического обмена, которые определяют дальнейший каскад метаболических и структурных изменений, прежде всего в сосудистой и нервной системе, в миокарде. Несомненно, что своевременная коррекция неблагоприятных изменений

внутриклеточной энергетики позволит проводить не только лечебные, но и профилактические мероприятия по предотвращению развития отрицательных сдвигов в состоянии здоровья и оптимизации процессов адаптации среди трудоспособного населения. Необходимо преодолеть недостаточную популярность антиоксидантных средств и отсутствие традиций их широкого применения врачами общей лечебной сети с целью профилактики и лечения последствий оксидативного стресса.

Литература

1. Всё о холестерине: национальный доклад; под ред. академика РАМН Л.А. Бокерия, академика РАМН Р.Г. Оганова. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. — 180 с.
2. Mak S., Newton G.E. The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure: radical thoughts // *Chest*. — 2001. — Vol. 120, № 6. — P. 2035–2046.
3. Stocker R., Keaney J.F. Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // *Physiol. Rev.* — 2004. — Vol. 84, № 4. — P. 1381–1478.
4. Tain Y.L., Baylis C. Dissecting the causes of oxidative stress in an in vivo model of hypertension // *Hypertension*. — 2006. — Vol. 48, № 5. — P. 828–829.
5. Addabbo F., Montagnani M., Goligorsky M.S. Mitochondria and reactive oxygen species // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 53, № 6. — P. 885–892.
6. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.
7. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Шашурин Д.А. Коэнзим Q₁₀ в кардиологической практике — теоретические основы и результаты клинических исследований // *Рус. мед. журн.* — 2009. — № 18. — С. 1177.
8. Абакумова Ю.В. Физиологическое и патологическое свободнорадикальное окисление: сущность, методика распознавания, теоретическое и практическое значение // *Врачевание и его методология*. — Саратов, 1996. — 33 с.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов (монография). — М.: Морион, 2001. — 200 с.
10. Dominiczak A., Berry C., Brosnan M. Angiotensin II and superoxide formation in human arteries // *International forum on angiotensin II receptor antagonism*, 2-nd. — Monte-Carlo, 2001. — Abstract Book. — P. 5–6.
11. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // *Кардиология*. — 2004. — № 2. — С. 72–81.
12. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // *Психофармакол. и биол. наркология*. — 2001. — Т. 1, № 1. — С. 27–37.
13. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца // *Рус. мед. журн.* — 2003. — Т. 11, № 21. — С. 1185–1188.
14. Капелько В.И., Рууге Э.К. Исследование действия коэнзима Q₁₀ (убихинона) при ишемии и реперфузии сердца. Применение антиоксидантного препарата Кудесан (коэнзим Q₁₀ с витамином Е) в кардиологии. — Москва, 2002. — С. 8–14.
15. Аронов Д.М. Применение коэнзима Q₁₀ в кардиологической практике // *Рус. мед. журн.* — 2004. — Т. 12, № 15. — С. 905–909.
16. 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. — Vol. 91, № 11. — P. 1112–1117.
17. Crane F., Sun I.L., Sun E.E. The essential function of coenzyme Q₁₀ // *Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 71, № 8, Suppl. — P. 55–59.
18. Judy W.V., Stogsdill W.W., Folkers K. Myocardial preservation by therapy with coenzyme Q₁₀ during heart surgery // *Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 71, № 8. — P. 155–161.
19. Singh R.B., Neki N.S., Kartikey K. et al. Effect of coenzyme Q₁₀ on risk of atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction // *Mol. Cell. Biochem.* — 2003. — Vol. 264, № 1–2. — P. 75–82.
20. 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. — Vol. 13, № 3. — P. 203–208.

21. Аронов Д.М. Что важно знать практическому врачу об убихиноне (коэнзиме Q₁₀) // *Рус. мед. журн.* — 2006. — Т. 14, № 4. — С. 223–230.

22. Воеводина Е.С., Грязнов Д.А., Исаков Д.В., Шилов А.М. Кудесан — комплексный антиоксидант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Рус. мед. журн.* — 2006. — Т. 14, № 20. — С. 1462–1468.

23. Singh U., Devaraj S., Jialal I. Coenzyme Q₁₀ supplementation and heart failure // *Nutr. Rev.* — 2007. — Vol. 65, № 6, Pt. 1. — P. 286–293.

24. Linnane A.W., Eastwood H. Cellular redox poise modulation; the role of coenzyme Q₁₀, gene and metabolic regulation // *Mitochondrion.* — 2004. — Vol. 4. — P. 779–789.

25. Oda T. Recovery of the Frank-Starling mechanism by coenzyme Q₁₀ in patients with load-induced contractility depression // *Mol. Aspects Med.* — 1994. — Vol. 15 (Suppl.). — P. 149–154.

26. Чапидзе Г.Э., Капанадзе С.А., Долидзе Н.К., Лацабидзе Н.Э., Бахутапшвили Э.В. Комбинированная терапия антиоксидантным коэнзимом Q₁₀ и симвастатином больных коронарным атеросклерозом / Антиоксидантный препарат Кудесан. Применение в кардиологии. — М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. — Ч. 3. — 56 с.

27. Ключников С.О., Гнетнева Е.С. Убихинон (коэнзим Q₁₀). Клинические аспекты // *Лечащий врач.* — 2007. — № 7. — С. 86–87.

28. Гороховская Г.Н., Чернецова Е.В., Петина М.М. Перспективы применения коэнзима Q₁₀ в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиология.* — 2008. — № 4. — С. 8–14.

29. Ключников С.О., Гнетнева Е.С. Убихинон (коэнзим Q₁₀): теория и клиническая практика // *Педиатрия.* — 2008. — Т. 87, № 3. — С. 103–110.

30. Апчел В.Я., Ионова Л.А., Манойлов С.Е. К вопросу о роли цитохрома C в нормализации гипоксических состояний // *Антиоксиданты и актопротекторы: итоги и перспективы.* — Вып. 1. — СПб., 1994. — С. 13.

31. Капелько В.И., Рууге Э.К. Исследования действия Кудесана при повреждении сердечной мышцы, вызванной стрессом. Применение антиоксидантного препарата Кудесан (коэнзим Q₁₀ с витамином Е) в кардиологии. — М., 2002. — С. 15–22.

32. Коровина Н.А., Рууге Э.К. Использование коэнзима Q₁₀ в профилактике и лечении // *Антиоксидантный препарат Кудесан (коэнзим Q₁₀ с витамином Е). Применение в кардиологии.* — М.: ИД «Медпрактика-М», 2006. — Ч. 1. — С. 4–8.

33. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // *Вестн. РАМН.* — 1999. — № 3. — С. 18–25.

34. Миловский В.Г., Болдина И.Г., Шах Б.Н., Ильина В.А. Связь нарушений окислительного фосфорилирования и изменений иммунного статуса в патогенезе эндогенной интоксикации / Сб. Полиорганная недостаточность при шоковых травмах и острых хирургических заболеваниях. — СПб.: 1992. — С. 124–131.

35. Fattal O., Budur K., Vaughan A.J., Franco K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases // *Psychosomatics.* — 2006. — Vol. 47, № 1. — P. 1–7.

36. Filipek P.A., Juranek J., Smith M. et al. Mitochondrial dysfunction in autistic patients with 15q inverted duplication // *Ann. Neurol.* — 2003. — Vol. 53, № 6. — P. 801–804.

37. Langsjoen P.H., Langsjoen A., Willis R., Folkers K. Treatment of hypertrophic cardiomyopathy with coenzyme Q₁₀ // *Mol. Aspects Med.* — 1997. — Vol. 18, Suppl. — P. 145–151.

38. Rosenfeldt F., Hilton D., Pepe S., Krum H. Systematic review of effect of coenzyme Q₁₀ in physical exercise, hypertension and heart failure // *Biofactors.* — 2003. — Vol. 18, № 1–4. — P. 91–100.

39. Rosenfeldt F.L., Haas S.J., Krum H. et al. Coenzyme Q₁₀ in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials // *J. Hum. Hypertension.* — 2007. — Vol. 21, № 4. — P. 297–306.

40. Mortensen S.A. Overview of coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and endpoints of «Q-symbio» — a multinational trial // *Biofactors.* — 2003. — Vol. 18, № 1–4. — P. 79–89.

41. Digiesi V., Cantini F., Bisi G., Guarino G.C., Oradei A., Littarru G.P. Mechanism of action of coenzyme Q₁₀ in essential hypertension // *Curr. Ther. Res.* — 1992. — Vol. 51, № 5. — P. 668–672.

42. Hodgson J.M., Watts G.F., Playford D.A., Burke V., Croft K.D. Coenzyme Q₁₀ improves blood pressure and glycaemic control: a controlled

trial in subjects with type 2 diabetes // *Eur. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 56, № 11. — P. 1137–1142.

43. Watts G.F., Playford D.A., Croft K.D., Ward N.C., Mori T.A., Burke V. Coenzyme Q₁₀ improves endothelial dysfunction of the brachial artery in type II diabetes mellitus // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45, № 3. — P. 420–426.

44. Wilson M.F., Frishman W.H., Giles T., Sethi G., Greenberg S., Brackett J. Coenzyme Q₁₀ therapy and exercise duration in stable angina // *Biomed. Clin. Aspects Coenzyme Q* / In: K. Folkers, G.P. Littarru, T. Yamagami (Eds.). — Elsevier. — 1991. — Vol. 6. — P. 339–348.

45. Лакомкин В.Л., Коркина О.В., Цыпенкова В.Г. и др. Влияние гидрофильной формы убихинона на сердечную мышцу при окислительном стрессе // *Кардиология.* — 2004. — Т. 44, № 1. — С. 43–47.

46. Chopra P.K., Gjldman R., Sinatra S.T., Bhagavan H.N. Relative bioavailability of coenzyme Q₁₀ formulation in human subjects // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* — 1998. — Vol. 68, № 2. — С. 109–113.

47. Шилов А.М., Воеводина Е.С., Исаков Д.В., Грязнов Д.А. Кудесан — комплексный антиоксидантный препарат в кардиологической практике // *Рус. мед. журн. «Кардиология».* — 2006. — Т. 14, № 20. — С. 272.

48. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Биодоступность коэнзима Q₁₀ в различных лекарственных формах // *Химико-фармацевт. журн.* — 2009. — Т. 43, № 8. — С. 46–49.