

Коэнзим Q₁₀. Перспективы клинического применения

С.О.Ключников

Кафедра госпитальной педиатрии №1 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Несмотря на то, что Коэнзим Q₁₀ (КоQ₁₀) является витаминоподобным соединением и в классификации витаминов практически замыкает перечень этих веществ, в действительности он относится к чрезвычайно распространенным и важным кофакторам. Достаточно отметить его присутствие во всех живых клетках животных, растений, грибов и микроорганизмов. Этим фактом можно объяснить его второе название – «убихинон», или «вездесущий хинон».

Впервые убихинон был выделен в 1957 г. доктором Фредом Крейном из бычьего сердца, в 1958 г. К.Фолкерс определил его структуру, а уже в 1978 г. за разработку теории действия КоQ₁₀ как незаменимого клеточного компонента, принимающего участие в синтезе аденозинтрифосфата, американский ученый Питер Митчелл получил Нобелевскую премию [1]. С тех пор наблюдается стабильный интерес ученых и врачей во всем мире к проблемам использования и изучению действия убихинона на организм человека при разных состояниях [10, 11, 18, 33, 34].

Свойства убихинона

По химической природе убихинон представляет собой 2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинон с изопреновой цепью в 6-м положении.

Убихинон синтезируется в организме человека из аминокислоты тирозина при участии витаминов В₂, В₃, В₆, В₁₂, С, фолиевой и пантотеновой кислот, а также ряда микроэлементов. Это сложный, многоступенчатый процесс, регулируемый несколькими ферментными системами. При дефиците витаминов и микроэлементов, нарушениях со стороны регулирующих ферментных систем даже вне какой-либо патологии эндогенный биосинтез КоQ₁₀ не обеспечивает потребностей организма [21].

Внутри клеток убихинон локализован в основном в митохондриях и представляет собой небольшую гидрофобную молекулу, растворенную в липидном бислое. Наибольшее его количество находится в митохондриях клеток таких энергопотребляющих органов, как сердце, печень, почки, поджелудочная железа [21].

Растворение КоQ₁₀ в разных растительных жирах играет важную роль для повышения его биологической доступности. Концентрация КоQ₁₀ в крови достигает максимума через 6–8 ч после приема с пищей. При длительном применении (от 4 до 12 нед) КоQ₁₀ аккумулируется в организме в основном в печени и сердце. Гематоэнцефалический барьер для КоQ₁₀, по всей видимости, непроницаем [27].

Убихинон способен отдать или принять как один, так и два электрона и временно захватывает из среды протон при переносе каждого электрона. Когда хинон отдает свои электроны последующему переносчику, протоны высвобождаются. Эта способность определяет важнейшую функцию убихинона – коферментную [21].

Вторая важная функция убихинона – антиоксидантная. Убихинон является одним из наиболее важных антиоксидантов, поскольку он вырабатывается в самом организме. Принципиальной особенностью КоQ₁₀ является способность постоянно и самостоятельно восстанавливать свою антиоксидантную активность: из окисленной формы убихинол Q₁₀ переходит в восстановленную убихинон Q₁₀. Поэтому отношение убихинол Q₁₀/убихинон Q₁₀ может рассматриваться как один

из важных показателей состояния антиоксидантной системы организма. У практически здоровых людей величина этого коэффициента равняется 3,7±1,3%, а при разных заболеваниях возрастает в 1,5–2 раза [12, 37].

В качестве антиоксиданта КоQ₁₀ превосходит все остальные естественные антиоксиданты и поэтому считается наиболее перспективным для применения в клинической практике [27].

Реализация антиоксидантной и коферментной функций убихинона определяет его важное, а иногда и ключевое значение:

- в повышении сократительной способности миокарда и поперечно-полосатой мускулатуры;
 - улучшении кровотока в миокарде;
 - повышении толерантности к физической нагрузке, в том числе у кардиологических больных;
 - стимуляции процесса энергетического сжигания жиров;
 - обогащении жировой ткани кислородом, что обеспечивает эффективное уменьшение массы тела у тучных людей;
 - нормализации липидного состава крови;
 - регуляции уровня глюкозы и улучшения реологических свойств крови;
 - стимуляции процессов кроветворения;
 - иммуномодуляции;
 - апоптозе и замедлении процессов старения.
- Кроме того, КоQ₁₀ обладает следующими эффектами:
- антиаритмическим и гипотензивным;
 - антиатеросклеротическим;
 - онко- и гепатопротекторными;
 - антипародонтозным [12, 28–30].

Дефицит убихинона

Нормальный уровень КоQ₁₀ в крови у взрослых составляет около 1 мкг/мл. Чтобы значительно увеличить концентрацию кофермента и получить терапевтический эффект, взрослым требуется принимать по меньшей мере 100 мг в день, что приведет к увеличению уровня кофермента в крови приблизительно до 2 мкг/мл или более. Однако даже при приеме в пищу большого количества богатых убихиноном продуктов достичь необходимого уровня потребления 100 мг в день достаточно сложно [23, 30].

Эта проблема особенно актуальна для детей. Многочисленные исследования подтверждают распространенность дефицита у них большинства витаминов, минеральных веществ, незаменимых микроэлементов и пищевых волокон. Необходимо учитывать, что расход убихинона прогрессивно возрастает при физических и эмоциональных нагрузках, при частых простудных заболеваниях детей и хроническом стрессе, обуславливая высокую вероятность развития его дефицита [3].

Особое значение приобретает дефицит убихинона при целом ряде заболеваний.

Клиническими исследованиями установлено, что развитие многих обменных и дистрофических заболеваний, патологии иммунной системы, преждевременного старения, избыточной массы тела тесно связано с недостатком энергообразования в организме и повреждением клеточных генераторов энергии [4, 8, 16, 22].

Наиболее изучено влияние КоQ₁₀ на сердечно-сосудистую систему. Почти 30-летний опыт клинических исследований его применения у тысяч больных убедил

тельно доказывает существенную роль дефицита уби-хинона в развитии кардиологической патологии. Это объясняется тем, что именно клетки сердечной мышцы наиболее зависимы от энергетического суб-страта. 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 [1, 12, 28, 29].

Эффекты дотации CoQ_{10}

В клинической практике предпринимались много-численные попытки использования CoQ_{10} для коррек-ции нарушений клеточного энергообмена. Так, H.Langsjoen и соавт. [19] отметили эффективность при-менения CoQ_{10} у 424 пациентов с разными формами сердечно-сосудистой патологии. Зарегистрировано статистически значимое улучшение миокардиальной функции при использовании CoQ_{10} в дозе от 75 до 600 мг в день. Авторы считают, что CoQ_{10} – безопасное и эффективное дополнительное средство для лечения широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, использование которого не только улучшает клиниче-ские результаты, но и позволяет снизить суммарные за-траты на лечение.

В двойном слепом исследовании 73 пациента после острого инфаркта миокарда получали CoQ_{10} на фоне стандартной терапии [33]. Через 1 год именно у этих больных в 2 раза реже происходили сердечно-сосуди-стые события (24% против 45%; $p < 0,02$).

При остром инфаркте миокарда выявлен и один из возможных механизмов положительного действия CoQ_{10} – предотвращение развития синдрома удлинен-ного $Q-T$. Последний сопряжен с более частой смертью, особенно у больных с инфарктом миокарда. В.Kuklinski и соавт. [40] наблюдали в течение 1 года 61 больного с острым инфарктом миокарда. В результате у 40% боль-ных контрольной группы было зарегистрировано удли-нение интервала $Q-T$, тогда как в группе больных, полу-чавших CoQ_{10} в дозе 100 мг/сут и селен – 500 мкг/сут, данного электрокардиографического феномена не на-блюдалось. В течение 1 года умерли от повторных ин-фарктов 6 (20%) больных контрольной группы и ни од-ного из основной группы (за исключением одной смерти от внесердечной причины). Однако по результа-там проведенных исследований оценить значимость каждого из двух назначавшихся антиоксидантов (CoQ_{10} и селена) не представляется возможным.

E.Rosenfeldt и соавт. [28, 29] считают, что CoQ_{10} улуч-шает продукцию энергии в митохондриях, шунтирует дефектные компоненты дыхательной цепи и умень-шает эффекты окислительного стресса. Они выдви-нули гипотезу, что предварительная терапия CoQ_{10} до стресса может улучшать восстановление миокарда после стресса.

Принимая во внимание данные о достоверной кор-реляции между степенью тяжести недостаточности кровообращения и снижением уровня CoQ_{10} , S.Mortensen было высказано предположение о целесо-образности его применения при лечении хронической сердечной недостаточности (СН) [24].

В последующем выполнено значительное число экс-периментальных и клинических работ по примене-нию CoQ_{10} в лечении хронической СН. В метаанализ, подготовленный S.Mortensen [24], вошли 13 двойных слепых рандомизированных исследований. Только у 10% из 1 тыс. участвовавших в исследовании больных описаны нейтральные результаты. Во всех остальных случаях зафиксированы достоверные свидетельства улучшения функционального класса (ФК) больных, по-вышения переносимости физической нагрузки, сни-жения частоты госпитализаций.

Итальянским ученым E.Baggio и соавт. [7] обобщены результаты наблюдения за 2664 больными с СН II и III ФК. Исследование выполнялось в 173 центрах Ита-лии как открытое постмаркетинговое. Показано, что за 3-месячный период лечения у значительной части

больных произошло улучшение со стороны таких показателей, как отеки (78,6%), цианоз (78,1%), головкружение (73,1%), субъективное ощущение больных аритмии (63,4%), бессонница (66,28%). Уменьшение 3 или более симптомов отмечено у 54% пациентов. Побочные явления наблюдались у 36 (1,5%) больных, из которых только у 20 (0,75%) человек они были признаны в какой-то мере связанными с применением CoQ_{10} .

Убедительные доказательства эффективности CoQ_{10} у больных с СН приведены R.Belardinelli и соавт [9]. В частности, установлено улучшение функциональной мощности, эндотелиальной функции и сократимости левого желудочка без каких-либо побочных эффектов. Прием CoQ_{10} приводил к 4-кратному увеличению плазменного уровня убихинона (от 0,82 до 3,64 мкг/мл), существенно уменьшению плазменных уровней мочевой кислоты и значительному увеличению липопротеинов высокой плотности. Сочетание физических упражнений с приемом CoQ_{10} ассоциировалось с наиболее выраженным улучшением всех параметров.

Большой интерес представляет исследование S.Mortensen [24], в ходе которого оценивалось содержание CoQ_{10} в ткани миокарда (по данным высокочувствительной хроматографии). Обнаружено, что у пациентов с дилатационной кардиомиопатией уровень CoQ_{10} был достоверно снижен по сравнению с контролем. Степень снижения его уровня коррелировала с выраженностью проявлений СН. Включение в терапию больных с СН III и IV ФК CoQ_{10} в суточной дозе 100 мг было эффективно в 69% случаев, а именно способствовало уменьшению выраженности симптомов СН, повышению толерантности к физической нагрузке и субъективному улучшению самочувствия пациентов.

Метаболическая терапия (CoQ_{10} , пропионил-L-карнитин и омега-3 жирные кислоты) препятствует прогрессированию дилатационной кардиомиопатии и улучшает морфологические характеристики миокарда (восстанавливается механизм Франка–Старлинга, улучшается сила сокращения сердечной мышцы). В настоящее время накоплен опыт длительного применения при этой патологии CoQ_{10} (до 6 мес) в дозе от 100 до 150 мг/сут. При этом уменьшается степень СН, повышаются фракция выброса и сократительная способность миокарда, существенно улучшается качество жизни пациентов [25, 26].

CoQ_{10} использовался и для лечения артериальной гипертонии. Дозировка CoQ_{10} подбиралась индивидуально, чтобы достигнуть уровня в крови 2,0 мкг/мл. Отмечено постепенное улучшение функционального статуса и снижение потребности в гипотензивной терапии. Клинический статус пациентов оставался устойчивым со значительным улучшением систолического и диастолического кровяного давления. Также отмечено существенное улучшение толщины стенки левого желудочка и диастолической функции [28]. Возможность применения CoQ_{10} у больных с артериальной гипертонией показана и в других работах. Так, прием CoQ_{10} в дозе 120 мг/сут в течение 8 нед обуславливал достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления (АД), а также уровня инсулина натощак и через 2 ч после сахарной нагрузки. Авторы полагают, что механизм снижения АД у гипертоников включает в себя не только предотвращение окислительного стресса, но и улучшение инсулинового ответа на повышение уровня глюкозы в крови [34].

Успешное применение CoQ_{10} для терапевтической коррекции митохондриальных нарушений описано при синдроме MELAS (митохондриальная миопатия-энцефалопатия-лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды). Синдром MELAS относится к классическим митохондриальным заболеваниям, возникающим на фоне делеции или точковой мутации митохондриальной ДНК, что приводит к дефициту I комплекса дыхательной цепи митохондрий [13]. У 24-летнего пациента с этим синдромом выявлен дефицит I комплекса

дыхательной цепи митохондрий (NADH-коэнзим-Q-редуктазы). Установлена возможность терапевтической коррекции митохондриальных нарушений, связанных с дефицитом этого комплекса, на фоне использования убихинона, что сопровождалось улучшением клинического состояния больного [14].

Примеры эффективного применения коэнзима Q_{10} часто можно обнаружить в работах, посвященных терапии состояний, связанных с разными вторичными проявлениями тканевой гипоксии. Так, например, рандомизированное проспективное исследование коэнзима Q_{10} (лекарственного препарата Кудевита®) было проведено Д.М.Ароновым и соотр. [41] в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СН II–III ФК. Пациенты принимали препарат в дозе 150 мг/сут: по 2 капсулы (60 мг) утром и 3 капсулы (90 мг) вечером. Одновременно пациенты основной и контрольной групп получали стандартную терапию, показанную при данном заболевании. В процессе исследования не назначали препараты, влияющие на метаболизм миокарда, кардиопротекторы и антиоксиданты. Длительность наблюдения составила 3 мес. В результате исследования было выявлено, что лечение больных с хронической СН на фоне ИБС и перенесенного инфаркта миокарда, находящихся на поликлиническом наблюдении, оказало за относительно небольшой отрезок времени существенное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. При этом препарат Кудевита® способствовал снижению диастолического АД, достоверному улучшению физической работоспособности, сократительной функции сердца и гемодинамики по данным УЗИ, улучшению картины ЭКГ, указывающей на положительные сдвиги в метаболизме миокарда, липидного профиля плазмы крови. Клинически отмечалось уменьшение количества и выраженности приступов боли в груди; уменьшалась частота приема нитроглицерина.

Сегодня интерес к энерготропной терапии не ограничивается кардиологическими и первичными митохондриальными заболеваниями. Так, С.Shults и соавт. в многоцентровом исследовании установили, что CoQ_{10} в дозировке 1200 мг в день замедляет прогрессирование болезни Паркинсона [32]. Значительного улучшения при использовании убихромена (5 мг/кг в день) у 2 пациентов с энцефаломиопатией и почечной недостаточностью, имевших выраженный дефицит CoQ_{10} , добились А.Rotig и соавт. [30].

М.Beal показал возможность использования CoQ_{10} для ранней терапии нейродегенеративных болезней: бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона [8].

В исследовании J.Kaikkonen и K.Nyssonen установлено, что CoQ_{10} – эффективный плазменный антиоксидант и регенерирует плазменный витамин Е. Словацкие ученые F.Gazdik и A.Gvozdzakova изучили уровень CoQ_{10} , α -токоферола, β -каротина и малонового диальдегида у пациентов с бронхиальной астмой. Уровни α -токоферола и CoQ_{10} в плазме крови были значительно снижены по сравнению с показателями здоровых добровольцев, а малонового диальдегида – увеличены. Авторы пришли к выводу, что CoQ_{10} играет важную роль в антиоксидантном балансе, и его применение при бронхиальной астме может быть рациональным [5].

CoQ_{10} воздействует на метаболизм энергии в мышцах пациентов с полиомиелитом, хотя механизм этого эффекта неясен. Возможным является влияние CoQ_{10} на периферическое кровообращение в мышцах, митохондриальное фосфорилирование и/или антиоксидантный эффект CoQ_{10} [36].

Еще в 1971 г. K.Folkers и соавт. обнаружили, что при пародонтозе часто отмечается дефицит CoQ_{10} . Включение в лечение пациентов с пародонтозом в течение 3 нед CoQ_{10} способствовало уменьшению припухлости, кровоточивости, красноты, разрыхления десен, неприятных выделений изо рта, более по сравнению с группой, получавшей плацебо [15].

Особо должна быть отмечена способность CoQ_{10} снижать токсичность лекарств. Как известно, многие используемые современной медициной препараты оказывают нежелательное ингибирующее действие на дыхательную цепь митохондрий. При этом установлено, что местом действия подобных фармакологических активных соединений обычно являются те же участки дыхательной цепи, в которых осуществляется перенос электронов между Q_{10} и другими электронными переносчиками. Следовательно, если в организм ввести дополнительное количество CoQ_{10} , то токсичность лекарств может быть существенно уменьшена. Примером может служить рандомизированное исследование A. Iarussi и соавт., которые изучили защитный эффект CoQ_{10} (100 мг/сут) при кардиотоксичной терапии антрациклином у детей с острым лимфобластным лейкозом и неходжкинской лимфомой. Обнаружено, что после окончания курса противоопухолевой терапии ($p < 0,01$) межжелудочковой перегородки толщина стенок последней достоверно снизилась только у контрольной группы [20].

Применение CoQ_{10} в педиатрии

Применение CoQ_{10} у детей долгое время ограничивалось довольно узким перечнем кардиологических заболеваний [5, 6]. Это было связано также с отсутствием до недавнего времени водорастворимой формы убихинона, что, несомненно, уменьшало возможность его широкого использования при лечении детей.

По нашим наблюдениям у часто болеющих детей дошкольного возраста применение CoQ_{10} в течение 1 мес в дозе 15 мг/сут позволяет существенно улучшить состояние здоровья: наблюдались минимизация жалоб и эмоциональной лабильности, нормализация сна и аппетита, повышалась устойчивость к нагрузкам и т.д. При этом у всех детей отмечены нормализация механизмов вегетативной регуляции организма и стабилизация клеточного энергообмена [2].

В США было проведено изучение взаимосвязи дефицита CoQ_{10} и ответа на его дополнительное введение у детей и подростков, страдающих мигренями. Проведенные исследования показали широкую распространенность дефицита CoQ_{10} у детей при головной боли по типу мигрени – 32,9%. Этим пациентам был рекомендован прием CoQ_{10} в дозе 1–3 мг/кг в день. После окончания курса лечения (в среднем через 97 дней) у пациентов общий уровень CoQ_{10} увеличился до $1,20 \pm 0,59$ мг/мл, в то время как частота головных болей уменьшилась от $19,2 \pm 10,0$ до $12,5 \pm 10,8$, а слабость, связанная с мигренью, – от $47,4 \pm 50,6$ до $22,8 \pm 30,6$ [17]. Возможность лечения мигрени у взрослых CoQ_{10} (300 мг в день) продемонстрирована в 2005 г. в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в Швейцарии [31].

В серии клинических исследований, выполненных сотрудниками кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, были продемонстрированы данные, свидетельствующие о том, что применение CoQ_{10} в комплексной терапии пиелонефрита у детей в период стихания заболевания способствует снижению активности перекисного окисления липидов, повышению активности внутриклеточных ферментов и антиокислительной активности плазмы в целом. Установлено, что оптимальным режимом применения препарата следует считать назначение 0,8 мг/кг в сутки (из расчета по убихинону) в течение 3–4 нед. Этими же авторами установлено повышение энергообмена на фоне терапии CoQ_{10} , что способствует улучшению функционального состояния миокарда, вегетативной нервной системы, почек, желудочно-кишечного тракта у детей и подростков [38].

Особый интерес представляет установленная И.Н.Захаровой и соавт. возможность применения CoQ_{10} у детей и подростков с вегетативной дистонией для повышения толерантности к физической нагрузке, на фоне которой, как правило, появляются либо ухудшаются электрокардиографические откло-

нения. Авторами показано, что терапия CoQ_{10} способствует коррекции дисфункции миокарда у подростков с повышением АД, как одним из проявлений вегетативной дистонии [39].

Под руководством М.А.Школьниковой было проведено исследование, включавшее 386 детей, имеющих разные нарушения сердечного ритма и проводимости, в частности хронические тахикардии, синдром удлиненного интервала QT, кардиомиопатии, экстрасистолии, синдром слабости синусового узла. Показанием для назначения CoQ_{10} являлось наличие у этих детей нарушения процесса реполяризации в виде отрицательных и/или сглаженных зубцов T в отведениях V_2-V_6 . По итогам исследования положительный эффект в виде нормализации процесса реполяризации был отмечен у 40% детей. Удовлетворительный эффект – значительное улучшение процесса реполяризации – у 40%. У 30% детей состояние было расценено как «без эффекта» – существенной динамики со стороны обменных процессов не получено (сохранение имеющихся нарушений процесса реполяризации или незначительное их улучшение). Ни в одном случае не отмечено усугубления ST-T-нарушений. Авторы отметили, что в 15% случаев у детей, длительно получающих курсы стандартной метаболической терапии (цитохром C, карнитина хлорид, актовегин, предуктал) с незначительным положительным эффектом, на фоне приема CoQ_{10} отмечалась выраженная положительная динамика в виде нормализации (или значительного улучшения) процесса реполяризации [5, 6].

В проведенных нами в 2013–2014 гг. исследованиях у юных спортсменов (14–16 лет) установлено, что метаболическая коррекция (включая препарат Кудевита® в течение 6 нед по 60 мг/сут) оказывает позитивное влияние на состояние здоровья спортсменов и их иммунной системы за счет полной или частичной нормализации изначально измененной интерферонпродуцирующей функции клеток врожденного иммунитета, количества Т-хелперов и доли циркулирующих В-лимфоцитов. Мы предполагаем, что примененный метаболический комплекс, включающий CoQ_{10} , не оказывает прямого влияния на иммунокомпетентные клетки. Механизм действия комплекса является опосредованным и, вероятно, реализуется благодаря влиянию на нормализацию метаболизма, изменению скорости созревания и стабилизации функций предшественников иммунокомпетентных клеток. Важно отметить, что в процессе метаболической коррекции не наблюдалось каких-либо побочных эффектов и связанных с ними отказов от лечения у обследуемых спортсменов (материал готовится к изданию).

Препарат на основе CoQ_{10} Кудевита® (МНН: убидекаренон) с апреля 2012 г. выпускается компанией ПИК-ФАРМА. Кудевита® – безрецептурный лекарственный препарат с активным действующим веществом убидекаренон (CoQ_{10}), который, несомненно, поможет более успешно лечить различные заболевания у детей. Лекарственный препарат Кудевита® выпускается в виде капсул 30 мг №30 и №60.

Препарат Кудевита® рекомендуется для профилактики и устранения недостаточности CoQ_{10} , улучшения адаптации к повышенным физическим нагрузкам; для профилактики и в составе комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. В составе комплексной терапии по всем заявленным показаниям Кудевита® назначается детям старше 12 лет в дозировке 30–90 мг (1–3 капсулы) в сутки после еды, с целью профилактики – по 30 мг (1 капсула) в сутки.

Таким образом, анализ современных литературных данных свидетельствует о том, что CoQ_{10} играет важную роль в процессах клеточного энергообмена, выполняя коферментную и антиоксидантную функции, и может успешно использоваться в лечебных и профилактических программах при разных заболеваниях у взрослых и детей.

Литература

1. Аронов ДМ. Применение коэнзима Q₁₀ в кардиологической практике. РМЖ. 2004; 12 (15): 905–9.
2. Ключников С.О., Гнетнева Е.С., Накостенко ТН, Сухоруков В.С. Применение Кудесана (Коэнзима Q₁₀) у часто болеющих детей. Педиатрия. 2007; 2: 80–3.
3. Коровина НА, Рууге ЭК. Использование коэнзима Q₁₀ в профилактике и лечении. Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q₁₀ с витамином Е) в кардиологии. М., 2002.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. Кардиология. 2004; 2: 72–81.
5. Леонтьева И.В. Нарушения клеточной энергетики при кардиомиопатиях и возможности применения коэнзима Q₁₀ в лечении. Cons. Med. Педиатрия (Прил.). 2007; 5.
6. Школьникова МА. Отчет Ассоциации детских кардиологов России по применению Кудесана. Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q₁₀ с витамином Е) в кардиологии. М., 2002.
7. Baggio E, Gandini R et al. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in heart failure. CoQ₁₀ Drug Surveillance Investigators. Mol Aspects Med 1994; 15: 287–94.
8. Beal MF. Coenzyme Q administration and its potential for treatment of neurodegenerative diseases. Biofactors 1999; 9: 261–6.
9. Belardinelli R, Mujaj A, Lacalaprice F et al. Coenzyme Q₁₀ and exercise training in chronic heart failure. Eur Heart J 2006; 27: 2675–81.
10. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q₁₀ in isolated systolic hypertension. South Med J 2001; 91 (11): 1112–7.
11. Crane F, Sun IL, Sun EE. The essential function of coenzyme Q₁₀. Clin Invest 1993; 71: 55–9.
12. Crane FL, Hatefi Y, Lester RL, Widmer G. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. Biochem Biophys Acta 1957; 25: 220–1.
13. Fattal O, Budur K, Vaughn AJ, Franco K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. Psychosomatics 2006; 47: 1–7.
14. Filippek PA, Juranek J, Smith M et al. Mitochondrial dysfunction in autistic patients with 15q inverted duplication. Ann Neurol 2003; 53: 801–4.
15. Folkers K, Vadbanavikit S, Mortensen SA. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q₁₀. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 901–4.
16. Hemmi N, Bbagavan, Raj K Chopra. Potential role of ubiquinone (coenzyme Q₁₀) in pediatric cardiomyopathy. Clin Nutrition 2005; 24: 331–8.
17. Hershey AD, Powers SW, Vockell AB et al. Coenzyme Q₁₀ Deficiency and Response to Supplementation in Pediatric and Adolescent Migraine. Headache 2007; 47 (1): 73–80.
18. Judy WV, Stogsdill WW, Folkers K. Myocardial preservation by therapy with coenzyme Q₁₀ during heart surgery. Clin Invest 1993; 71 (8): 155–61.
19. Langsjoen PH, Langsjoen A, Willis R, Folkers K. Treatment of hypertrophic cardiomyopathy with coenzyme Q₁₀. Mol Aspects Med 1997; 18: 145–51.
20. Larussi A et al. Protective effect of coenzyme Q₁₀ on anthracycline cardiotoxicity: Control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-bodgkin lymphoma. Molec Aspects Med 1994; 15: s207–s212.
21. Linnane AW, Eastwood H. COENZYME Q₁₀ – Antioxidant, Redox Mitochondrion. 2004; 1 (11).
22. Marin-Garcia J, Ananthakrishnan R, Michael J, Goldenthal, Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of Children With Cardiomyopathy. Pediatrics 1999; 103 (2): 456–9.
23. Menke T, Niklowitz P, Adam S et al. Simultaneous detection of ubiquinol-10, ubiquinone-10 and tocopherols in human plasma microsomes and macrosamples as a marker of oxidative damage in neonates and infants. Anal Biochem 2000; 282: 209–17.
24. Mortensen SA. Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with coenzyme Q₁₀ (ubiquinone). Clin Invest 1993; 71 (Suppl. 8): S116–23.
25. Mortensen SA. Overview on coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of «Q-symbio» – a multinational trial. Biofactors 2003; 18: 79–89.
26. Oda T. Recovery of the Frank-Starling mechanism by coenzyme Q₁₀ in patients with load-induced contractility depression. Mol Aspects Med 1994; 15 (Suppl): 149–54.
27. Passi S, de Pita O, Puddu P, Littarru GP. Protective effect of coenzyme Q₁₀ on anthracycline cardiotoxicity: Control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-bodgkin lymphoma. Lipophilic Antioxidants in Human Serum and Aging. Free Radic Res 2002; 36 (4): 471–7.
28. 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): 91–100.
29. Rosenfeldt FL, Pepe S, Linnane A et al. Coenzyme Q₁₀ protect the aging heart against stress: studies in rats, human tissues, and patients. Ann NY Acad Sci 2002; 959: 355–9.
30. Rotig A, Appelkvist EL, Geromel V et al. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q₁₀ deficiency. Lancet 2000; 356: 391–5.
31. S3ndor PS, Di Clemente L, Coppola G et al. Efficacy of coenzyme Q₁₀ in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. Neurology 2005; 64: 713–5.
32. Shults CW, Haas RH, Beal MF. A possible role of coenzyme Q₁₀ in the etiology and treatment of Parkinsons disease. Biofactors 1999; 9: 267–72.
33. Singh RB, Neki NS et al. Effect of coenzyme Q₁₀ on risk of atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction. Mol Cell Biochem 2003; 264 (1–2): 75–82.
34. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS et al. Effect of hydrosoluble coenzyme Q₁₀ on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. J Hum Hypertens 1999; 13 (3): 203–8.
35. Singh RB, Niaz MA. Serum concentration of lipoprotein (a) decreases on treatment with hydrosoluble coenzyme Q₁₀ in patients with coronary artery disease: discovery of a new role. Int J Cardiol 1999; 68 (1): 23–9.
36. Singh RB, Shinde SN, Chopra RK et al. Effect of coenzyme Q₁₀ on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits. Atherosclerosis 2000; 148 (2): 275–82.
37. Suzuki T, Koizumi J, Shiraishi H et al. Mitochondrial encephalomyopathy (MELAS) with mental disorder. CT, MRI and SPECT findings. Neuroradiology 1990; 32 (1): 74–6.
38. Захарова И.Н., Обычная Е.Г., Скоробогатова Е.В., Малашина О.А. Влияние антиоксиданта на основе убикинона – кудесана на активность перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту у детей. Педиатрия. 2005; 4: 75–8.
39. Творогова Т.М., Захарова И.Н., Коровина НА. и др. Терапия Коэнзимом Q₁₀ (Кудесаном): фокус на кардиальные изменения при вегетативной дистонии у детей и подростков. Педиатрия. 2009; 2: 86–91.
40. Kuklinski B, Weissenbacher E, Fabrich A. Coenzyme Q₁₀ and antioxidants in acute myocardial infarction. Mol Aspects Med 1994; 15: 143–7.
41. Аронов ДМ, Иоселиани Д.Г., Красницкий В.Б. и соавт. Рандомизированное проспективное исследование лекарственного препарата Кудевита (коэнзима Q₁₀) в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью II–III функционального класса. Cons. Med. 2012; 14 (1): 55–60.