

bacteremia, extension of the focal pyogenic inflammation at the zone of the inoculation of the pathogen, regional lymphadenitis and the leukocytic reaction. The regional lymphadenitis and the leukocytic reaction were more expressed in mice C57Bl/6. On the 3rd day after the infecting in mice of both lines the development of dystrophic changes was established. Its expression decreased on the 21-28 days. On the 7–28 days after the inoculation macrophage-platelet granulemas were revealed in liver of mice C57Bl/6.

Independently of the genotype of the mice the infecting by *A. hydrophila* 342-2 induced the accidental involution of the thymus and hyperplastic reaction of the T- and B-zones of the spleen, which were more expressed and long in mice C57Bl/6.

*Впервые поступила в редакцию 21.12.2008 г.
Рекомендована к печати на заседании учёного совета НИИ медицины транспорта
(протокол № 1 от 20.01.2009 г.).*

УДК 616.12-008.4/.46-005.4-092+591.1+577.1.576.311.347.577.352.4:616-092.4.
КОЭНЗИМ Q10 — ИНГИБИТОР МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПОРЫ

**Сагач В.Ф., Вавилова Г.Л., Рудык Е.В., Добровольский Ф.В.,
Шиманская Т.В.**

Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины, Киев

Несмотря на большое количество экспериментальных данных [2, 7, 22] исследование процессов повреждения миокарда и разработка методов его защиты при ишемическом воздействии остаются весьма актуальными. Известно, что образование высокотоксических активных форм кислорода (АФК) в условиях ишемии и реперфузии играет существенную роль при необратимом повреждении сердечной мышцы [14, 30]. АФК способствуют развитию патологических состояний, таких как атеросклероз, диабет, нейродегенеративные заболевания, катаракты, рак и проч. Оксидативный стресс, возникающий при реперфузии или в условиях действия на сердце токсинов, может активировать процесс образования митохондриальной поры (МП) [10, 15], приводить к апоптозу кардиомиоцитов, и соответственно, нарушению функционального состояния сердца. Для угнетения процесса генерации кислородных радикалов используют различные антиоксидантные системы [23]. Показано, что коэнзим Q₁₀ (CoQ₁₀) является эффективным сквенджером свободных радикалов [17, 29], важным внутриклеточ-

ным регулятором, уровень которого поддерживается благодаря эндогенной его продукции или поступлению с пищей. Как и большинство убихинонов, CoQ₁₀ переносит электроны дыхательной цепи митохондрий. Уровень митохондриального CoQ₁₀ коррелирует с активностью I, II и III комплексов [24], являясь их коферментом. Он эффективно предупреждает индуцируемую светом эксимерного лазера клеточную смерть, в частности, кератиноцитов [20], и апоптоз клеток нейробластомы под действием нейротоксических Ia“<1a“ -амилоидных пептидов и кислотно-глюкозной депривации [18]. Показано, что применение CoQ₁₀, сопровождается увеличением его содержания в митохондриях мозга, что в свою очередь оказывает протекторное влияние при некоторых нейродегенеративных заболеваниях [29]. Положительный эффект CoQ₁₀ был отмечен при ишемии-реперфузии [21] и в условиях активации перекисного окисления липидов [26].

Однако, несмотря на рост популярности CoQ₁₀ как антиоксиданта, мишени его цитопротекторного действия все еще остаются малоизученными, а данные об

эффективности применения фармакологических препаратов коэнзима Q_{10} как в клинике, так и в эксперименте достаточно противоречивы. Необходимо отметить, что наряду с известными кардиопротекторными механизмами от реперфузионных повреждений сердца, связанными с угнетением открывания МП, такими как пре- и посткондиционирование [9, 12,], существуют и другие защитные механизмы с привлечением биологически активных веществ с антиапоптотическими и антиоксидантными свойствами.

Учитывая вышесказанное, а также тот факт, что открывание МП – это ключевой механизм в развитии апоптоза клеток различного типа, в том числе и кардиомиоцитов, возникает вопрос относительно механизма кардиопротекторного действия эндогенного регулятора – кофермента Q_{10} и его антиапоптотических свойств. Для выяснения этого вопроса было предпринято исследование влияния CoQ_{10} на показатели функционального состояния сердца при реперфузии и чувствительность открывания МП в условиях действия естественного индуктора – ионов Ca^{2+} и окислителя – фениларсиноксида (ФАО).

Материалы и методы исследования

Исследование показателей функционального состояния сердца. Эксперименты выполнены на изолированных сердцах морских свинок массой 300-350 г. Перфузию коронарных сосудов осуществляли ретроградно по методу Лангендорфа при постоянном давлении 75 мм рт.ст., температуре $37^{\circ}C$, аэрации карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2) раствором Кребса – Хензеляйта следующего состава (в ммоль/л): $NaCl$ - 118; KCl - 4,7; $MgSO_4$ - 1,2; $NaHCO_3$ - 24; KH_2PO_4 - 1,2; глюкоза - 10; $CaCl_2$ - 2,5. Давление в полости левого желудочка (развиваемое давление, Рлж), его первую производную dP/dt_{max} и dP/dt_{min} , конечно-диастолическое давление (КДД) измеряли в помощью латексного баллончика тензодатчиками 746 („Мингограф-82”, Elema, Швеция) и регистрировали на персональном компь-

ютере с помощью программного обеспечения Global Lab. Рассчитывали индекс сократимости, интенсивность сократительной функции (ИСФ) равной произведению Рлж на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Величину коронарного потока определяли по объёму оттекающего от сердца перфузионного раствора за 1 мин. Напряжение кислорода регистрировали в исходном состоянии и через каждые 10 минут эксперимента в притекающем и оттекающем от сердца через легочной ствол растворе с помощью газоанализатора BMS 3 Mk 2. Рассчитывали объём потребления кислорода и кислородную стоимость работы сердца как отношение потребления кислорода к интенсивности сократительной функции. Открывание митохондриальной поры в условиях *in vivo* регистрировали спектрофотометрически (СФ-46) по появлению в оттекающем от сердца растворе на 1 мин реперфузии митохондриального фактора, который, как показано в наших предыдущих работах [3], обуславливает при измерении в диапазоне длины волны 230-260 нм характерный пик поглощения. Тотальную ишемию моделировали путём полного прекращения перфузии сердца в течение 20 мин. Реперфузионные изменения отслеживали на протяжении 40 мин. Препарат Q_{10} растворяли в растительном масле и вводили *per os* морским свинкам в дозе 10 мг/кг за 60 мин до начала эксперимента. Статистическая обработка данных производилась разностным методом с использованием критерия Стьюдента.

Выделение митохондрий из сердца крыс и исследование чувствительности открывания митохондриальной поры. Сердца крыс линии Вистар (5-6 месяцев) тщательно промывали охлажденным 0,9% раствором KCl . Митохондрии из гомогената ткани сердца получали методом дифференциального центрифугирования как описано [1] в собственной модификации. Исследование открывания митохондриальной поры проводили методом спектрофотометрической регист-

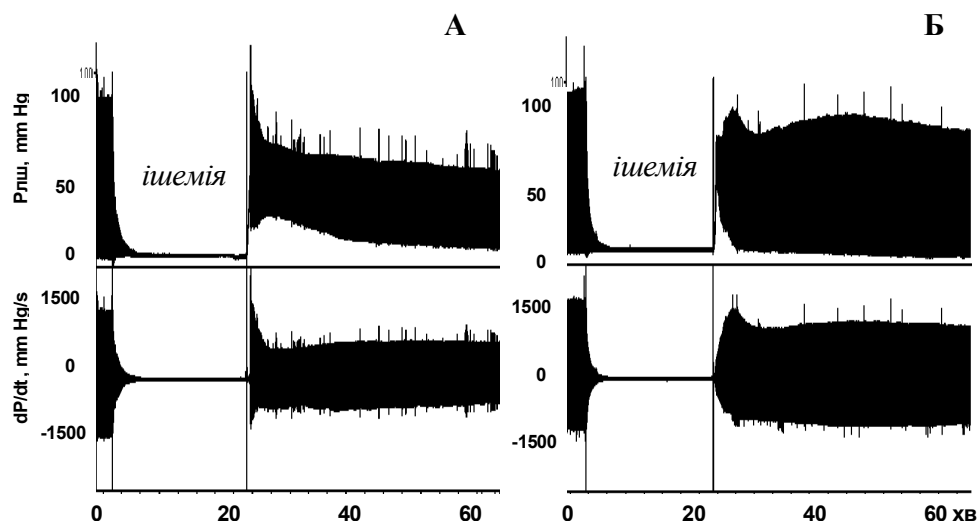


Рис. 1. Влияние ишемии-реперфузии на сократительную активность сердца животных в контрольных условиях (А) и после предварительного введения коэнзима Q_{10} (Б).

рации набухания митохондрий [6]. Для этого пробы суспензии изолированных митохондрий помещали в инкубационную среду изотонического состава (ммоль/л): КСl – 120, трис – НСl – 25, KH_2PO_4 – 3, сукцинат натрия – 5, рН 7.4 (конечный объем – 3 мл) и с помощью спектрофотометра СФ-46 регистрировали снижение оптической плотности суспензии митохондрий при $\lambda = 520$ нм за 3 мин до и через 15 мин после их набухания в инкубационной среде в присутствии индуктора – Ca^{2+} или фениларсиноксида (ФАО). Содержание белка определяли методом Лоури. Концентрация белка в пробе составляла 0,3 мг/мл. В качестве контроля использовали суспензию нативных митохондрий в инкубационной среде в отсутствии индуктора, оптическую плотность которой регистрировали на протяжении 15 мин. Измерения оптической плотности проводили каждые две минуты. Для подтверждения факта набухания митохондрий вследствие открывания митохондриальной поры в пробу вносили её классический ингибитор циклоспорин А (ЦсА, 10^{-6} моль/л, Fluka). Раствор CoQ_{10} (10^{-5} моль/л) добавляли в пробу при комнатной температуре перед началом реги-

страции набухания митохондрий и инкубировали на протяжении 2 минут для установления равновесия. Цс А растворяли в 48° этиловом спирте, ФАО и CoQ_{10} – в диметилсульфоксиде (ДМСО). Полученные результаты обрабатывали статистическими методами с использованием программы Origin 6.0 (Microcall Inc, США).

Результаты и их обсуждение

В процессе исследования проведено сравнение физиологических параметров сократительной активности, кислородного обеспечения деятельности сердца и степени освобождения митохондриального фактора [3] до и после ишемии-реперфузии изолированных сердец морских свинок в контрольных условиях и после предварительного введения коэнзима Q_{10} . Результаты экспериментов свидетельствовали о повышении эффективности работы сердца и его кислородного обмена при применении коэнзима Q_{10} . Кислородная стоимость работы сердца в опытной группе достоверно уменьшалась и составляла $0,20 \pm 0,02$ мл мин (у контрольных животных – $0,28 \pm 0,02$ мл мин., $P < 0,05$). В контрольной группе морских свинок сократительная активность миокарда после ишемии только частич-

но восстанавливалась через 40 минут реперфузии, величина развиваемого давления и ИСФ сердца составляли половину исходного уровня, а конечно-диастолическое давление существенно возросло ($P < 0,001$) на фоне увеличения диастолической жесткости миокарда. Применение коэнзима Q_{10} оказывало благоприятное влияние на функцию сердца (рис. 1), особенно это касалось показателей расслабления миокарда.

Зарегистрирована достоверная разница между сериями экспериментов по скорости расслабления миокарда - $dP/dt \text{ min}$ ($78,7 \pm 10,2\%$ относительно $48,5 \pm 5,7\%$ в контрольной серии, $P < 0,019$). Величина конечно-диастолического давления была существенно меньше по сравнению с контрольными животными (рис. 2), а ИСФ через 40 мин ре-

миокарда к ишемическому и реперфузионному воздействию возросла.

Снижение степени реперфузионных нарушений функции сердца под действием коэнзима Q_{10} коррелировало с количеством митохондриального фактора (показатель открывания МП в условиях *in vivo*), который высвобождался в коронарное русло. Прирост плотности поглощения оттекающего от сердца раствора при реперфузии был в два раза меньше, чем в контрольной серии, что может свидетельствовать о протекторном влиянии коэнзима Q_{10} на процесс образования митохондриальной поры в кардиомиоцитах.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, что предварительное перед ишемией миокарда однократное применение Q_{10} приводило к

уменьшению степени реперфузионных нарушений функции сердца и его кислородного обмена на фоне значительного угнетения образования МП, то есть $Co Q_{10}$ проявлял свойства ингибитора открывания митохондриальной поры в миокарде животных в условиях ишемии-реперфузии.

В настоящее время кардиопротекторное действие CoQ_{10} (как переносчика электронов в электронно-транспортной цепи митохондрий) связывают с аэробной продукцией АТФ, его антиоксидантными и прооксидантными свойствами [28]. Экспериментально показано, что препараты $Co Q_{10}$ предотвращают потери адениновых нуклеотидов клетками миокарда и благоприятствуют повышению в них уровня АТФ [11]. Некоторые исследователи [19] считают это вещество непрямым стабилиза-

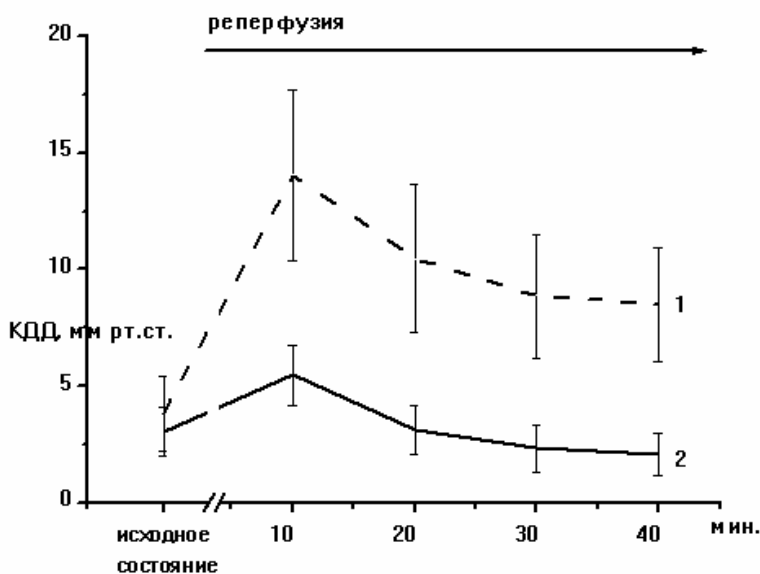


Рис. 2. Влияние ишемии-реперфузии на конечно-диастолическое давление в контрольных условиях (1) и после предварительного введения коэнзима Q_{10} (2).

перфузии восстанавливалась до $72 \pm 9,8\%$.

Параллельно регистрировали более эффективную работу дыхательной цепи митохондрий— кислородная стоимость работы сердца за 40 мин реперфузии увеличивалась на $36\% \pm 4,1\%$, в то время как у контрольных животных - на $55\% \pm 5,0\%$. Таким образом, в результате введения коэнзима Q_{10} резистентность

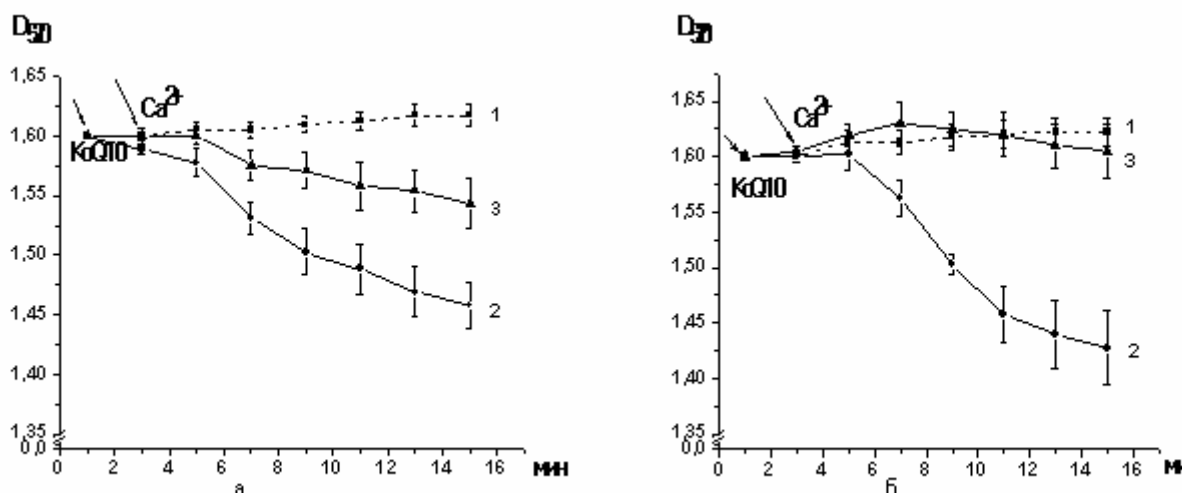


Рис. 3. Влияние CoQ_{10} на кальций-индуцированное набухание энергизированных (а) и деэнергизированных (б) митохондрий сердца крыс. 1 – контроль, 2 – действие ионов кальция (2×10^{-4} моль/л), 3 – действие CoQ_{10} 10^{-5} моль/л + действие ионов кальция (2×10^{-4} моль/л).

тором кальциевых каналов, способным уменьшать перегрузку клеток Ca^{2+} . В последнее время появились сведения относительно положительного действия препаратов CoQ_{10} при некоторых заболеваниях, связанных с дисфункцией митохондрий [5]. К последним относят так называемые митохондриальные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, а также застойную сердечную недостаточность. Мы предположили, что универсальность протекторного действия CoQ_{10} обусловлена блокадой активации митохондриальных пор, что согласуется и с данными литературы [20].

Для подтверждения результатов, полученных в экспериментах на изолированном сердце, мы исследовали влияние CoQ_{10} на набухание изолированных митохондрий сердца крыс, обусловленное открыванием поры. Последнее является следствием повышения проницаемости внутренней митохондриальной мембраны, в результате чего в матрикс митохондрий свободно проникают вещества с низкой молекулярной массой (до 1,5 кДа), но не высокомолекулярные белки. Увеличение коллоидно-осмотического давления и последующее набухание митохондрий приводят к разрыву внешней

митохондриальной мембраны и разрушению органелл в целом [25].

Для моделирования *in vitro* условий, имеющих место *in vivo* во время ишемии и реперфузии сердца, в качестве индукторов митохондриальной поры использовали ионы кальция и ФАО. Ионы кальция, являющиеся естественным индуктором, в высоких концентрациях вызывают набухание митохондрий путем присоединения к кальций-связывающим участкам одного из её белков – циклофилина Д на внутренней митохондриальной мембране [4, 13]. Окислитель ФАО вызывает открывание поры путем модификации сульфгидрильных групп транслоказы адениновых нуклеотидов и потенциал-зависимого анионного канала на внешней мембране органелл [16].

В экспериментах CoQ_{10} в концентрациях 10^{-6} - 10^{-4} моль/л оказывал протекторное действие относительно кальций-индуцированного набухания митохондрий. Наиболее эффективной оказалась концентрация CoQ_{10} 10^{-5} моль/л, что соответствует и данным литературы [18]. При этом наблюдали уменьшение величины кальций-индуцированного набухания митохондрий сердца крыс в среднем на 50% (рис. 3 А). Протекторный эффект

подтверждался и в экспериментах с использованием индуктора ФАО. Как и в случае с Ca^{2+} , наблюдалось уменьшение величины набухания митохондрий в среднем на 46% (рис. 4).

С целью ингибирования функционирования комплекса II электронно-транспортной цепи митохондрий эксперименты проводили на дезэнергизированных митохондриях сердца крыс в отсутствии в инкубационной среде субстрата для комплекса II - сукцината натрия. Показано, что инкубация с CoQ_{10} (10^{-5} моль/л) предотвращала кальций-индуцированное набухание митохондрий практически полностью (в среднем на 90 %) (рис.3 Б), то есть более эффективно, чем в присутствии сукцината натрия (рис.3 А). Таким образом, препарат CoQ_{10} в значительной степени предотвращал набухание митохондрий как в присутствии субстрата в инкубационной среде, так и в его отсутствии, однако протекторный эффект относительно открывания МП был более выражен в условиях угнетения функционирования дыхательной цепи. Этот факт может свидетельствовать о том, что конкурентное по отношению к Ca^{2+} действие CoQ_{10} направлено на защиту митохондрий от влияния индуктора. В случае энергизированных митохондрий часть CoQ_{10} вероятно может использоваться в первую очередь как кофактор в дыхательной цепи, а часть его может работать как ингибитор МП.

Следует отметить, что кальций-индуцированное набухание митохондрий в обоих случаях – в присутствии и отсутствии субстрата – полностью предотвращалось классическим ингибитором МП ЦсА, что является прямым доказательством принадлежности образования митохондриальной поры к процессу набуха-

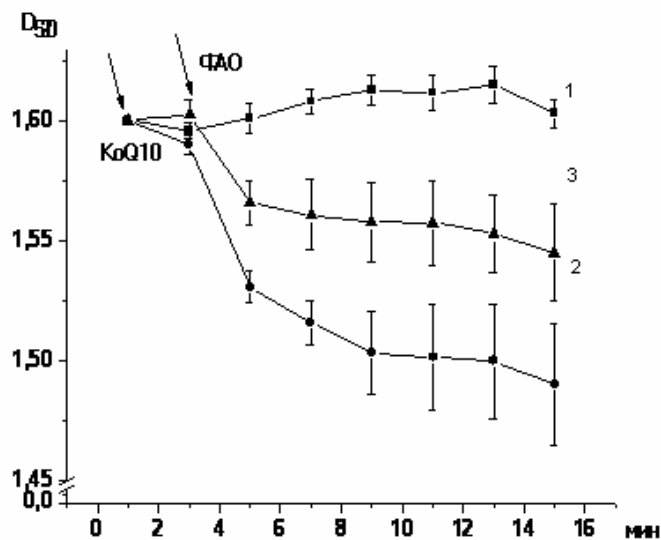


Рис. 4. Влияние CoQ_{10} на фенобарбитал-индуцированное набухание энергизированных митохондрий сердца крыс. 1 – контроль, 2 – действие ФАО (2×10^{-4} моль/л), 3 – действие CoQ_{10} (10^{-5} моль/л) + действие ФАО (2×10^{-4} моль/л).

ния митохондрий.

Таким образом, предварительная инкубация энергизированных митохондрий сердца крыс с раствором CoQ_{10} способствовала в определенной мере протекторному его действию по отношению к Ca^{2+} и ФАО- индуцированному образованию митохондриальной поры, то есть в определенной степени восстанавливала проницаемость митохондриальных мембран, в то время как предварительная инкубация дезэнергизированных митохондрий с CoQ_{10} полностью предотвращала набухание последних. Полученные *in vitro* результаты убедительно свидетельствуют о том, что CoQ_{10} обладает свойствами не только антиоксиданта, но и ингибитора митохондриальной поры в сердце и может быть использован с целью коррекции и профилактики митохондриальной дисфункции при различных патологических состояниях сердечно-сосудистой системы, в частности, при ишемии-реперфузии.

Согласно данным литературы механизм протекторного действия CoQ_{10} может ещё заключаться в структурной перестройке компонентов-белков, входя-

щих в состав митохондриальной поры. Так, на изолированных митохондриях печени показано [8], что в структуре самой поры содержатся убихинон-связывающие сайты, регулируемые дыхательной цепью митохондрий. Продемонстрировано [27], что независимо от способа индукции митохондриальной поры в условиях *in vitro*, её образование эффективно предотвращается такими аналогами убихинона (Ub), как Ub₀, decyl-Ub и Ub₁₀. Доказано, что специфические структурные особенности этих соединений, необходимые для их протекторного действия, направленного против открывания МП, существуют независимо от антиоксидантных свойств этих веществ.

Результаты физиологических и биохимических исследований могут свидетельствовать, что одним из механизмов протекторного действия CoQ₁₀ является его способность непосредственно ингибировать открывание МП в условиях интенсивной генерации свободных радикалов во время реперфузии ишемизированного сердца.

Литература:

1. Костерин С.А., Браткова Н.Ф., Курский М.Д. Роль сарколеммы и митохондрий в обеспечении кальциевого контроля расслабления миомерия / / Биохимия. – 1985. – Т.50, №8. – С.1350-1361.
2. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Попередження постреперфузійних порушень функції серця та не ефективного використання кисню за допомогою інгібіторів митохондриальної пори // Фізіол. ж.- 2002.- т.48, №6.- С.3-9.
3. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Фактор, який вивільнюється під час реперфузії ішемізованого серця, може бути маркером відкриття митохондриальної пори // Фізіол. ж.- 2003.- т.49, №4.- С.6-12.
4. Basso E., Fante L., Fowlkes J. et al. Properties of the permeability transition pore in mitochondria devoid of Cyclophilin D // J. Biol. Chem. – 2005. – 280, №19. – P.8558-1861.
5. Bonakdar R. A., Guarneri E.. Coenzyme Q10 // American Family Physician - 2005.- 72, N6. – P. 1064-1070.
6. Brookes P.S., Darley-Usmar V.M. Role of calcium and superoxide dismutase in sensitizing mitochondria to peroxynitrite-induced permeability transition // Am. J. Physiol Heart Circ.Physiol. – 2004. – 286, №1. – P.H39-H46.
7. Crompton M., Andreeva L. On the involvement of a mitochondrial pore in reperfusion injury // Bas.Res.Cardiol. - 1993. - 88. - P.513-523
8. Fontaine E, Ichas F, Bernardi P. A ubiquinone-binding site regulates the mitochondrial permeability transition pore // J. Biol. Chem. – 1998. – 273, № 40. – P.25734-25740.
9. Hausenloy D., Wynne A., Duchon M., Yellon D. Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning-induced protection// Circulation -2004.- 109.- P.1714-1717.
10. Huser J., Rechenmacher C., Blatter L. Imaging the permeability pore transition in isolated mitochondria. // Biophys. J. - 1998.- 74. - P.2129-2137.
11. Ito H, Nakajima T, Takikawa R, Hamada E, Iguchi M, Sugimoto T, et al. Coenzyme Q10 attenuates cyanideactivation of the ATP-sensitive K⁺ channel current in single cardiac myocytes of the guinea-pig //Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol – 1991- 344. – P.133-136.
12. Javadov S.A., Clarke S., Das M., Griffiths E.J., Lim K.H.H., Halestrap A.P. Ischemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart // J. Physiol.– 2003.- 1;549(Pt 2).- P. 513-524.
13. Kowaltowski AJ, Castilho RF. Ca²⁺ acting at the external side of the inner

- mitochondrial membrane can stimulate mitochondrial permeability transition induced by phenylarsine oxide // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1997. – 1322, № 2-3. – P.221-229.
14. Kowaltowski A., Castilho R.F., Vercesi A.E. Mitochondrial permeability transition and oxidative stress // *FEBS Letters*, - 2001.- 495.- P.12-15.
 15. Kroemer G., Galluzzi L., Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death// *Physiol.Rev.* – 2007.- 87.- P.99-163.
 16. Lenartowicz E, Bernardi P, Azzone GF. Phenylarsine oxide induces the cyclosporin A-sensitive membrane permeability transition in rat liver mitochondria. *J Bioenerg Biomembr.*-1991.-23, N4.- P.679-88.
 17. Lenaz G. Role of mitochondria in oxidative stress and ageing // *Biochim. Biophys. Acta* – 1998. – 1366, №1-2. – P.53-67.
 18. Li G, Zou LY, Cao CM, Yang ES. Coenzyme Q10 protects SHSY5Y neuronal cells from beta amyloid toxicity and oxygen-glucose deprivation by inhibiting the opening of the mitochondrial permeability transition pore. // *Biofactors*. 2005. – 25, № 1-4. – P.97-107.
 19. Nayler WG. The use of coenzyme Q10 to protect ischemic heart muscle. In: Yamamura Y, Folkers K, Ito Y, eds. // *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q.*. Amsterdam: Elsevier - 1980 - 2.- P. 409-425.
 20. Papucci L, Schiavone N, Witort E et al. Coenzyme q10 prevents apoptosis by inhibiting mitochondrial depolarization independently of its free radical scavenging property // *J Biol Chem.* – 2003. – 278, № 30. – P.28220-28228.
 21. Ohhara H, Kanaide H., Yoshimura R, Okada M., Nakamura M. A protective effect of coenzyme Q₁₀ on ischemia and reperfusion of the isolated perfused rat heart // *J.Mol.Cell.Cardiol.* – 1981.- 13, N1.- P.65-74
 22. Sadek H.A., Nulton-Persson A.C., Szweda P.A., Szweda L.I. Cardiac ischemia/reperfusion, aging, and redox-dependent alterations in mitochondrial function // *ABB.*- 2003.- 420.- P.201-208.
 23. Sagach V., Scrosati M., Fielding J., Rossoni G., Galli C., Visioli F. The water-soluble vitamin E analogue trolox protects against ischaemia/reperfusion damage in vitro and ex vivo. A comparison with vitamin E // *Pharmacol.Res.* - 2002. - 45. -P.435-439.
 24. Shults C.W., Haas R.H., Passov D. and Beal M.F. Coenzyme Q10 levels correlate with the activities of complexes I and II/III in mitochondria from parkinsonian and nonparkinsonian subjects // *Ann Neurol.* – 1997. – 42, № 2. – P.261-264.
 25. Skulachev V. P. Programmed death phenomena: from organelle to organism // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2002. – 959. – P.214-237.
 26. Sugiyama S, Kitazawa M, Ozawa T, Suzuki K, Izawa Y. Anti-oxidative effect of coenzyme Q10. // *Experientia* – 1980. – 36. – P.1002-3.
 27. Walter L, Miyoshi H, Leverage X, Bernardi P, Fontaine E. Regulation of the mitochondrial permeability transition pore by ubiquinone analogs. A progress report. // *Free Radic. Res.* – 2002. – 36, № 4. – P.405-412.
 28. Yamamura T, Otani H, Nakao Y. et al. Dual involvement of coenzyme Q10 in redox signaling and inhibition of death signaling in the rat heart mitochondria // *Antioxid Redox Signal.* -2001 .- 3, №1- P.103-112.
 29. Young A.J., Johnson S., Steffens D.C., Doraiswamy P.M. Coenzyme q10: a review of its promise as a neuroprotectant // *CNS Spectr.* - 2007. - Vol.12, No 1. - P.62-68.
 30. Zorov D.B., Filburn C.R., Klotz L-O, Zweier J.L., Sollott S.J. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a

new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes // J.Exper.Med.- 2000.- 192, N7.- P.1001-1014.

Резюме

**КОЕНЗИМ Q₁₀ - ІНГІБІТОР
МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ПОРИ**

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

Досліджували протекторні властивості кофермента Q₁₀ (CoQ₁₀) на показники функціонального стану ізольованого по Лангендорфу серця морських свинок за умов реперфузії та відкривання мітохондріальної пори (МП) при дії природного індуктора – іонів Ca²⁺ та окислювача – фенілarsiноksиду (ФАО). Проведено порівнювальний аналіз фізіологічних параметрів скорочувальної активності, кисневого забезпечення діяльності серця та ступеню вивільнення мітохондріального фактора (показника відкриття МП в умовах *in vivo*) у контрольних умовах та після попереднього перед ішемією (за 60 хв) введення CoQ₁₀ *per os*. Застосування останнього сприяло зменшенню ступеню реперфузійних порушень функції серця та підвищенню ефективності його кисневого обміну, що корелювало з кількістю мітохондріального фактора, якій вивільнювався у коронарне русло. Показано, що попередня інкубація ізольованих зі серця щурів мітохондрій з розчином CoQ₁₀ (10⁻⁵ моль/л) у значній мірі попереджувала Ca²⁺- і ФАО-індуковане набухання органел, яке усувалося циклоспорином А – класичним інгібітором МП. Результати фізіологічних та біохімічних досліджень свідчили, що одним із механізмів протекторної дії CoQ₁₀ є його здатність безпосередньо інгібувати відкривання мітохондріальної пори в умовах інтенсивної генерації вільних радикалів під час реперфузії ішемізованого серця.

Summary

**COENZYME Q₁₀ - INHIBITOR OF THE
MITOCHONDRIAL PERMEABILITY
TRANSITION PORE**

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

Protective properties of coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) on the: (i) Langendorff isolated guinea pig heart's function under ischemia and reperfusion (I/R) and on the isolated mitochondria (ii) the mitochondrial permeability transition pore (MPTP) opening under exposure to calcium as natural MPTP inductor and phenylarsine oxide as oxidant - were studied. Physiological characteristic of contractile function, myocardial oxygen consumption and mitochondrial factor release as index of MPTP opening were compared before and after ischemia of isolated heart in control animals and animals with preliminary administration of CoQ₁₀ *per os*. It have been shown that I/R disturbances of heart function were decreased and oxygen metabolism was normalised in animals treated with CoQ₁₀ in compare to non-treated control. It was accompanied with substantial stabilization of mitochondrial membrane. Decreased I/R disturbances of isolated heart from CoQ₁₀-treated animals were correlated to amount of mitochondrial factor released to coronary flow. Moreover, preliminary incubation of mitochondria, isolated from rat heart, with CoQ₁₀ (10⁻⁵ mol/l) substantially prevented calcium and phenylarsine-induced, cyclosporine A-sensitive mitochondrial swelling. This protective effect was increased in experiments with deenergizing mitochondria. Results of physiological and biochemical study reveal that one of the mechanisms of CoQ₁₀'s cardioprotective effect could be direct inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening during ischemia and reperfusion of the heart.

*Впервые поступила в редакцию 28.01.2008 г.
Рекомендована к печати на заседании ученого
совета НИИ медицины транспорта
(протокол № 4 от 27.06.2008 г.).*