

АКТИВНІСТЬ ОКСИДО-РЕДУКТАЗНИХ СИСТЕМ ЛАНЦЮГА ТРАНСПОРТУ ЕЛЕКТРОНІВ МІТОХОНДРІЙ ТА СТАН ПРО- І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ТКАНИНАХ ПЕЧІНКИ СТАРИХ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ПОПЕРЕДНИКІВ ТА МОДУЛЯТОРА БІОСИНТЕЗУ УБІХІНОНУ (COQ)

О. Б. Кучменко¹, Д. М. Петухов¹, І. Н. Євстратова², Л. С. Мхітарян², Г. В. Донченко¹

¹Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;

²Національний науковий центр «Інститут кардіології
ім. акад. М. Д. Стражеска» АМН України, Київ

Показано, що при старінні відбувається зменшення вмісту убіхінону і активності ферментних систем ланцюга транспорту електронів у мітохондріях тканин печінки щурів. Одночасно спостерігається активація процесів вільнорадикального окислення ліпідів і білків та пригнічення каталазної активності.

При введенні комплексу біологічно активних речовин — попередників (пара-оксибензойної кислоти і метіоніну) і модулятора (α -токоферол ацетата) біосинтезу убіхінону спостерігається корекція вікових змін вмісту убіхінону, функціонування ферментних систем ланцюга транспорту електронів у мітохондріях, інтенсивності вільнорадикального окислення ліпідів і білків у тканинах печінки. Вказаний комплекс може бути рекомендований для попередження порушень біоенергетичних процесів та інтенсифікації процесів окислення ліпідів і білків, що має місце при старінні.

Ключові слова: УБІХІНОН, АНТИОКСИДАНТ, МІТОХОНДРІЇ, ВІЛЬНО РАДИКАЛЬНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І БІЛКІВ, СТАРІ ТВАРИНИ

Процес біосинтезу убіхінону (CoQ) є складним багатостадійним процесом, який відбувається послідовно в різних субклітинних фракціях практично всіх тканин організму. Механізми регуляції ендогенного біосинтезу CoQ досить складні та реалізуються за участі різних факторів ендогенної та екзогенної природи (гормони, незамінні амінокислоти, деякі вітаміни, ксенобіотики і т.п.). Тому досить часто спостерігаються порушення біосинтезу CoQ і в здоровому організмі (при недостатньому, нераціональному харчуванні, нестачі вітамінів, екологічних порушеннях), не кажучи вже про різноманітні захворювання, що супроводжуються порушенням внутрішньоклітинного обміну взагалі, та гальмуванням біосинтезу CoQ зокрема. Крім того, зниження інтенсивності ендогенного синтезу CoQ відбувається також з віком [1, 2, 4–6]. Тому CoQ віднесено до групи вітаміноподібних природних біологічно активних сполук.

CoQ відіграє центральну роль у біоенергетичних процесах у клітині в першу чергу як транспортер протонів і електронів у ланцюзі транспорту електронів (ЛТЕ) у внутрішній мембрані мітохондрій [1]. Внаслідок одного повного циклу окислення-відновлення CoQ здійснюється одночасний переніс двох протонів та двох електронів з внутрішньої поверхні мембрани на зовнішню з наступною транлокацією одного з електронів до внутрішньої поверхні мембрани через систему цитохромів b-566, b-562 та FeS-білків [1, 7]. CoQ є також важливим жиророзчинним антиоксидантом, який приймає участь як в знешкодженні активних форм кисню (АФК), так і у регенерації інших антиоксидантів, у першу чергу вітаміну Е. Проте за певних умов CoQ може виступати в якості прооксиданту, що вказує на функціонування його як модулятора редокс-стану клітини за фізіологічних та патологічних

станів, а також за старіння. Показана також роль CoQ в регуляції функціонального стану мітохондріальної пори змінної проникності, що залучена до механізмів апоптозу [1, 3, 4].

Окрім ендогенного CoQ, організм людини і тварин може засвоювати екзогенний CoQ з їжею або у вигляді препаратів. При порушенні регуляції та рівню біосинтезу CoQ його кількість, що надходить з їжею, не може повністю забезпечити ним фізіологічні потреби організму ссавців, особливо за умов розвитку чи наявності патологій, що пов'язані із порушенням біоенергетичного обміну організму [1, 8]. Отже, для забезпечення потреб організму в CoQ необхідне додаткове надходження його ззовні у вигляді лікувальних препаратів, які ефективно використовуються в терапії широкого спектру захворювань [1, 3]. Проте такий підхід має ряд недоліків, а саме: лікувальний курс (по 100–350 мг/добу протягом 5–6 місяців) має високу вартість; після закінчення курсу лікування не спостерігається відновлення та активації ферментних систем ендогенного біосинтезу CoQ, пригнічується ендогенний синтез CoQ, можливо, за рахунок механізму субстрат-ферментного інгібування [1].

У попередніх дослідженнях показано, що при застосуванні вітаміну E у різних видів тварин значно підсилюється біосинтез, накопичення та ефективність функціонування CoQ [1]. Окрім того, було встановлено, що один із проміжних продуктів біосинтезу CoQ — пара-оксибензойна кислота (ПОБК) нарівні з вітаміном E попереджає розвиток м'язової дистрофії і викликає аналогічні за напрямком зміни активності убіхінонзалежних ферментних систем ЛТЕ мітохондрій [9]. Показано, що метіонін (M) є важливим донором метильних та метоксильних груп на термінальних етапах у синтезі бензохінонової частини молекули CoQ [1].

Отже, метою роботи було дослідження дії попередників і модулятора біосинтезу CoQ, а саме вітаміну E, пара-оксибензойної кислоти (попередника синтезу бензохінонового ядра) та метіоніну (донора метильних груп у бензохіноновому ядрі молекули CoQ) на вміст CoQ, активність CoQ-залежних оксидоредуктазних ферментних систем ланцюга транспорту електронів мітохондрій та стан про- і антиоксидантної систем у тканинах печінки дорослих і старих тварин.

Матеріали і методи

У дослідах використовували білих безпородних дорослих щурів масою 150–220 г віком 6–7 місяців та білих безпородних старих щурів масою 380–480 г віком приблизно два роки. Тварин було поділено на 3 групи: 1 група — контрольні (інтактні) дорослі тварини; 2 група — контрольні (інтактні) старі тварини; 3 група — старі тварини, які отримували α -токоферол ацетат (E), ПОБК і M (комплекс ЕПМ). Тварин декапітували з урахуванням вимог Міжнародної конвенції з правил гуманного поводження з дослідними тваринами.

Печінку промивали в охоложеному буфері, pH 7,36, (0,25 M сахароза, 0,05 M трис(гідроксиметіл)амінометан, 0,001 M етиледіамінтетраацетат (ЕДТА)). Тканини печінки гомогенізували в 10-кратному об'ємі вказаного буферу за допомогою скляного гомогенізатора Поттера-Ельвегейма. За допомогою методу диференційного центрифугування виділяли мітохондріальну фракцію [10]. Всі процедури проводили при 4 °C.

Визначали вміст CoQ, вітаміну E в гомогенатах і мітохондріях печінки за методом Донченко Г. В. та співавт. [11]. У мітохондріях печінки щурів визначали активності сукцинат- і NADH-убіхінонредуктазних систем (SQR, NQR відповідно) [12, 13] та цитохромоксидазну активність [14]. У гомогенатах та мітохондріях печінки оцінювали стан про- і антиоксидантної систем за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) [15], ТБК-позитивних продуктів [16], продуктів вільнорадикального окислення білків [17], а також за каталазною активністю [18]. Білок визначали методом Лоурі [19].

Результати роботи оброблені за допомогою методів варіаційної статистики. Числові дані представлені в формі середньої величини зі стандартною помилкою ($M \pm m$).

Достовірність різниці двох середніх величин оцінювали за критерієм Стьюдента (t).

Результати й обговорення

За старіння спостерігаються зміни в мітохондріях, що проявляється у зростанні рівня генерації оксидантів, порушенні функціонування ланцюга транспорту електронів, зниженні надходження жирних кислот, що є підґрунтям для мітохондріальної теорії старіння [20]. Прогресивне зростання продукції вільних радикалів з віком корелює зі зменшенням числа функціонально активних мітохондрій у клітині, продукції АТР, зниженням біосинтезу білка та витоком із мітохондрій перекису водню [21]. Ланцюг транспорту електронів є одним із основних джерел супероксиданіонного радикалу; отже, мітохондрії акумулюють пошкодження, спричинені дією АФК набагато скоріше, ніж інші компартменти клітини, що призводить до розвитку мітохондріальної дисфункції та клітинної загибелі за багатьох патологічних станах та за старіння [22].

У результаті проведених досліджень показано, що при введенні старим інтактним тваринам комплексу ЕПМ [9], що складається з попередників (ПОБК, М) та модулятора біосинтезу убіхінону (Е), спостерігається достовірне зростання в 1,7 раза вмісту вітаміну Е в гомогенатах печінки порівняно зі старими тваринами, що не отримували цей комплекс (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст вітаміну Е, СоQ в гомогенатах і мітохондріях печінки та NQR-, SQR- і цитохромоксидазна активність в мітохондріях дорослих і старих щурів та за умов введення їм комплексу ЕПМ, (M±m, n=6)

Показник	Контроль дорослі тварини	Контроль старі тварини	Старі тварини + ЕПМ
<i>гомогенати печінки</i>			
Вітамін Е, мкг/г білка	721,34±19,42	714,27±18,56	1240,93±304,46*#
СоQ, мкг/г білка	144,70±31,93	56,84±3,14*	225,70±6,02*#
<i>мітохондрії печінки</i>			
Вітамін Е, мг/г білка	2,63±0,39	0,69±0,1*	2,00±0,41#
СоQ, мкг/г білка	221,08±14,42	80,37±18,67*	210,56±6,00#
NQR- активність, ммоль окисленого NADH за 1 хв на 1 мг білка	11,49±0,95	5,37±0,10*	12,29±1,34#
SQR- активність, ммоль окисленого сукцинату за 1 хв на 1 мг білка	27,87±3,55	7,11±0,73*	58,93±12,35*#
Цитохромоксидазна активність, мкмоль окисленого цитохрому c за 1 год на 1 мг білка	1,60±0,18	0,74±0,02*	0,60±0,18*

Примітка: * — різниця достовірна порівняно з контролем — дорослими тваринами (p < 0,05); # — різниця достовірна порівняно з контролем — старими тваринами (p < 0,05)

Вміст вітаміну Е у мітохондріях печінки старих щурів достовірно зменшувався порівняно з дорослими. Вміст вітаміну Е в мітохондріях печінки тварин дослідної групи зростає в 2,9 раза порівняно із контрольними старими тваринами та прямує до контрольних величин у дорослих тварин (табл. 1).

З віком спостерігається зростання окислювальних пошкоджень внаслідок інтенсифікації окислювального стресу, з одного боку, і зниження здатності мітохондрій синтезувати АТР, з іншого. СоQ залучений до обох цих процесів як транспортер протонів і електронів у ланцюзі транспорту електронів у мітохондріях та потужний антиоксидант [1, 7]. Показано, що з віком вміст СоQ в гомогенатах тканин людини зменшується [23]. В інших дослідженнях продемонстровано відсутність змін вмісту СоQ в гомогенатах мозку та легенів, зростання в печінці та зменшення в серці, нирках та скелетних м'язах [24].

Метою введення тваринам комплексу ЕПМ, у першу чергу, була активація процесів біосинтезу CoQ в організмі. У наших дослідженнях показано зменшення вмісту CoQ в гомогенатах печінки старих щурів порівняно з дорослими (табл. 1). У дослідних тварин, які отримували цей комплекс, спостерігалось зростання вмісту CoQ в гомогенатах печінки порівняно з інтактними старими тваринами, що не отримували вказаний комплекс та навіть порівняно з інтактними дорослими тваринами (табл. 1).

У мітохондріях печінки дослідних тварин спостерігається подібна тенденція — вміст CoQ достовірно зростає порівняно з контрольними старими тваринами та досягає рівню у дорослих тварин (табл. 1).

Дослідження активності убіхінон-залежних ферментних систем показали, що активність NADH-убіхінон-оксидоредуктазної системи (NQR, комплекс I) зростає в мітохондріях печінки старих тварин контрольної групи порівняно з дорослими. За умов введення комплексу попередників та модуляторів біосинтезу CoQ відбувається зростання NQR-активності в мітохондріях печінки в 2,3 рази порівняно зі старими тваринами, що не одержували вказаний комплекс, та порівняно з дорослими тваринами майже в 5 разів (табл. 1).

Активність сукцинат-убіхінон-оксидоредуктазної системи (SQR, комплекс II) в мітохондріях печінки старих контрольних тварин достовірно знижується порівняно з дорослими тваринами. У мітохондріях печінки дослідних тварин активність SQR зростає у майже 8 разів порівняно з старими тваринами контрольної групи та виявляється вищою за величини у дорослих тварин (табл. 1).

Привертає увагу той факт, що за умов введення комплексу ЕПМ активність NQR і SQR зростає в мітохондріях печінки. Можливо, показане зростання NQR-активності і зниження SQR-активності в мітохондріях печінки старих щурів порівняно з дорослими може бути пов'язано із певними змінами в обміні та формуванні рівня субстратів (сукцинату і NADH) оксидоредуктазних систем ферментів ЛТЕ, що має місце при старінні. Введення тваринам комплексу ЕПМ, що призводить до достовірного зростання вмісту CoQ в мітохондріях печінки, приводить до достовірного зростання активності як NQR, так і SQR.

Цитохромоксидазна активність достовірно знижується у старих тварин контрольної групи порівняно з дорослими в мітохондріях печінки (табл. 1), що цілком узгоджується із даними літератури [21, 25]. При введенні комплексу, що досліджується, старим тваринам не спостерігається достовірних змін активності цього ферментного комплексу в мітохондріях печінки порівняно із контрольними старими тваринами, і вона залишається зниженою порівняно з дорослими щурами (табл.1).

Згідно з вільнорадикальною теорією старіння порушення балансу між функціонуванням про- і антиоксидантних систем призводить до значного зростання продукції вільних радикалів понад фізіологічної норми на тлі пригнічення функціональної активності антиоксидантних систем, що може стати причиною пошкодження нуклеїнових кислот, ліпідів та білків [20].

Каталаза є одним із центральних ферментів антиоксидантного захисту клітини та організму в цілому. Як видно із отриманих результатів каталазна активність достовірно зменшується з віком лише у гомогенатах, але не в мітохондріях печінки старих тварин порівняно з дорослими. Введення комплексу ЕПМ призводить до вірогідного зниження каталазної активності в гомогенатах печінки старих тварин порівняно з старими контрольними тваринами, тоді як у мітохондріях печінки не відбувається достовірних змін (табл. 2).

Помітне достовірне зниження каталазної активності в тканинах печінки тварин з віком може бути пов'язане як із послабленням антиоксидантних ферментних та неферментних систем організму [28], так і посиленням рівня перекисних та вільнорадикальних процесів в організмі старих тварин [26–28]. При введенні в організм природних біоантиоксидантів спостерігається проявлення ними дозозалежного ефекту відносно як до рівня продуктів перекисних та вільнорадикальних процесів, так і до рівня

активності ферментів антиоксидантної системи організму. В ряді робіт показано, що рівень каталазної активності може підвищуватися при дії як біоантиоксидантів в ефективних (оптимальних) дозах, так і перекисних продуктів за рахунок субстрат-ферментного активування [26–28]. Але інгібування каталазної активності може відбуватися при значно високих дозах перекисних продуктів чи біоантиоксидантів. Тому було досліджено зміни рівню продуктів перекисних та вільнорадикальних процесів.

Таблиця 2

Вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів, білків та каталазна активність в гомогенатах та мітохондріях печінки дорослих і старих щурів та за умов введення їм комплексу ЕПМ, ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Контроль дорослі тварини	Контроль старі тварини	Старі тварини + ЕПМ
<i>гомогенати печінки</i>			
Дієнові кон'югати, ум. од / мг білка	214,69±38,12	208,33±27,45	49,50±10,23*#
ТБК-позитивні продукти, ум. од / мг білка	11,71±2,8	15,83±4,45	5,55±1,15*#
Продукти вільнорадикального окислення білків, ум. од / мг білка	1,35±0,23	6,20±0,26*	1,29±0,12#
Каталазна активність, мкат / за год. на 1 г білка	23,65±2,40	12,30±1,04*	6,38±0,22*#
<i>мітохондрії печінки</i>			
Дієнові кон'югати, ум. од / мг білка	10,65±1,34	20,87±1,27*	9,10±2,30#
Продукти вільнорадикального окислення білків, ум. од / мг білка	0,18±0,08	0,39±0,05*	0,099±0,009*#
Каталазна активність, мкат / за год. на 1 г білка	12,56±2,64	9,25±0,45	8,22±1,10

Примітка: * — різниця достовірна порівняно з контролем — дорослими тваринами ($p < 0,05$); # — різниця достовірна порівняно з контролем — старими тваринами ($p < 0,05$)

Згідно з даними літератури, за старіння спостерігається накопичення в тканинах продуктів вільнорадикального окислення ліпідів [17, 20]. Подібна тенденція спостерігається і в наших дослідях. Отримані результати вказують на те, що за умов введення комплексу ЕПМ попередників та модулятора біосинтезу CoQ вміст первинних продуктів переокислення ліпідів — ДК, знижується в 4,2 раза у гомогенатах печінки порівняно зі старими контрольними тваринами та виявляється достовірно нижчим за рівень ДК у дорослих тварин. У мітохондріях печінки старих тварин, які отримували ЕПМ, вміст ДК також достовірно зменшується в 2,3 раза порівняно з контролем (табл. 2).

Разом з цим відбувається достовірне зменшення в 2,8 раза вмісту вторинних продуктів переокислення ліпідів — ТБК-позитивних продуктів у гомогенатах печінки тварин, які одержували комплекс ЕПМ порівняно зі старими контрольними тваринами, які не отримували комплекс, а також порівняно з дорослими тваринами (табл. 2).

Як вже зазначалося, при старінні відбувається інтенсифікація вільнорадикальних процесів окислення макромолекул, зокрема білків. Так, вміст продуктів вільнорадикального окислення білків достовірно зростає у гомогенатах та мітохондріях печінки старих контрольних тварин порівняно з дорослими. Введення комплексу ЕПМ призводить до достовірного зменшення вмісту продуктів вільнорадикального окислення білків у гомогенатах та мітохондріях печінки старих тварин відповідно у 4,8 та 3,9 раза порівняно з старими контрольними тваринами (табл. 2). Із аналізу представлених результатів стає очевидним, що введення ЕПМ призводить до достовірного пригнічення процесів вільнорадикального окислення ліпідів та білків. Очевидно, це відбувається як за рахунок дії вітаміну Е як компонента досліджуваного комплексу, так і завдяки зростанню вмісту CoQ, які разом є високоефективними жиророзчинними антиоксидантами. Особливо важливим це є для мітохондрій, які є потужним джерелом генерації вільних радикалів в клітині.

Висновки

Таким чином, є очевидним, що комплекс ЕПМ [9], що складається із α -токоферол ацетату, ПОБК і метіоніну, здатен проявляти потужну антиоксидантну дію при старінні, не тільки інгібуючи надмірну активацію вільнорадикальних процесів окислення ліпідів та білків, але й стимулюючи ендogenous біосинтезу убіхінону, сполуки з вираженими антиоксидантними властивостями. При цьому також важливою подією є зростання вмісту вітаміну Е, який є модулятором біосинтезу CoQ і разом з цим потужним жиророзчинним антиоксидантом.

Із наведених даних також видно, що застосування комплексу попередників та модулятора біосинтезу CoQ сприяє функціонуванню ферментних комплексів ланцюга транспорту електронів у мітохондріях, а саме зростає активність комплексу I і II у мітохондріях печінки.

Отже, застосування комплексу ЕПМ — попередників та модулятора біосинтезу CoQ, сприяє корекції вікових змін вмісту CoQ, інтенсивності вільнорадикального окислення ліпідів та білків у тканинах печінки, а також впливає на функціонування ферментних систем ЛТЕ в мітохондріях. Вказаний комплекс може бути рекомендований для попередження порушення біоенергетичних процесів та надмірної інтенсифікації процесів окислення ліпідів та білків, що спостерігаються з віком.

Перспективи подальших досліджень. Вплив комплексу попередників та модулятора біосинтезу убіхінону на експресію та активності ферментів, які беруть участь в його біосинтезі, залишається недослідженим. У подальших дослідженнях важливо визначити міру такого впливу за умов старіння та патологічних станів різного генезу.

O. Kuchmenko, D. Petukhov, I. Yevstratova, L. Mkhitaryan, G. Donchenko

EFFECT OF PRECURSORS AND MODULATOR OF UBIQUINONE (COQ) BIOSYNTHESIS ON ACTIVITY OF OXYDOREDUCTASE SYSTEM OF MITOCHONDRIAL ELECTRON-TRANSPORT CHAIN AND PRO- AND ANTIOXIDANT STATUS IN LIVER OF OLD RATS

S u m m a r y

It is shown in the article that during ageing coenzyme Q amount and activity of enzymatic complexes of mitochondrial electron-transport chain decreased in tissues of liver. We also observed activation of free radical peroxidation of lipids and proteins and inhibition of catalase activity. Injection of complex of biologically active substances that are precursors and modulator of coenzyme Q biosynthesis, which consists of α -tocopherol acetate, 4-hydroxybenzoic acid and methionine, leads to correction of age-related changes in coenzyme Q content, functioning of mitochondrial electron-transport chain enzyme systems, intensiveness of lipid and protein free-radical peroxidation in liver tissues. The complex may be recommended for prevention of misbalancing of bio-energetic processes and intensification of lipid and protein peroxidation processes that occur during ageing.

Е. Б. Кучменко, Д. Н. Петухов, И. Н. Евстратова, Л. С. Мхитарян, Г. В. Донченко

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И МОДУЛЯТОРА БИОСИНТЕЗА УБИХИНОНА (СОQ) НА АКТИВНОСТЬ ОКСИДО-РЕДУКТАЗНЫХ СИСТЕМ ЦЕПИ ТРАНСПОРТА ЭЛЕКТРОНОВ МИТОХОНДРИЙ ТА СОСТОЯНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ В ПЕЧЕНИ СТАРЫХ КРЫС

А н н о т а ц и я

При введении комплекса биологически активных веществ — предшественников и модулятора биосинтеза убихинона, который состоит из α -токоферол ацетата, пара-оксибензойной кислоты и метионина, наблюдается коррекция возрастных изменений содержания убихинона, функционирования ферментных систем цепи транспорта электронов в митохондриях, интенсивности свободнорадикального окисления липидов и белков в тканях печени. Указанный комплекс может быть рекомендован для предупреждения нарушений биоэнергетических процессов и интенсификации процессов окисления липидов и белков, которые имеют место при старении.

1. *Донченко Г. В.* Биохимия убихинона (Q) / Г. В. Донченко. — Киев : Наук. думка, 1988. — 240 с.
2. *Sohal R. S.* Coenzyme Q, oxidative stress and aging / R. S. Sohal, M. J. Forster // *Mitochondrion*. — 2007. — 7 S. — P. S103–S111.
3. *Turunen M.* Metabolism and function of coenzyme Q / M. Turunen, J. Olsson, G. Dallner // *BBA*. — 2004. — Vol. 1660, No.1–2. — P. 177–199.
4. *Meng Q.* Age-related changes in mitochondrial function and antioxidative enzyme activity in fischer 344 rats / Q. Meng, Y. T. Wong, J. Chen, R. Ruan // *Mechanism of Aging and Development*. — 2007. — Vol. 128, No. 3. — P. 286–292.
5. *Nakamura R.* Evidence for enhanced treatment of periodontal disease by therapy with coenzyme Q / R. Nakamura, G. P. Litarru, K. Folkers // *International Journal of Vitamin and Nutritional Research*. — 1973. — Vol. 43, No. 4. — P. 526–536.
6. *Blignakov E. G.* Coenzyme Q, the immune system and aging : Proceedings of the Third International symposium on Coenzyme Q, held in Austin, Texas, USA, January 18–21, 1981 / E. G. Blignakov ; editors K. Folkers and Y. Yamamura-Elsevier // North-Holland biomedical Press Amsterdam. — New York, Oxford, 1981. — Vol. 3. — P. 311–323.
7. *Mitchell P.* Ubiquinone, bioenergetics and still point of the turning cycle : Proceedings of the Third International symposium on Coenzyme Q, held in Austin, Texas, USA, January 18–21, 1981 / P. Mitchell ; editors K. Folkers and Y. Yamamura-Elsevier // North-Holland biomedical Press Amsterdam. — New York, Oxford, 1981. — Vol. 3. — P. 3–15.
8. *Folkers K.* Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q : Proceedings of the Third International symposium on Coenzyme Q, held in Austin, Texas, USA, January 18–21, 1981 / Editors K. Folkers and Y. Yamamura-Elsevier // North-Holland biomedical Press Amsterdam. — New York, Oxford, 1981. — Vol. 3. — P. 414.
9. Патент 73433 Україна 7 А61К31/192, 31/355, А61Р3/00. Спосіб відновлення та активації ендогенних систем біосинтезу та функціонування убіхінону в організмі / Г. В. Донченко, І. В. Кузьменко, Д. М. Петухов, К. П. Кліменко. — Заявл. 14.01.2004 ; опубл. 15.07.2005. — Бюл. № 7.
10. *Костерин С. А.* Роль сарколеммы и митохондрий в обеспечении кальциевого контроля расслабления миомерия / С. А. Костерин, Н. Ф. Браткова, М. Д. Курский // *Биохимия*. — 1985. — Т. 50, Вып. 8. — С. 1350–1361.
11. *Чернухіна Л. О.* Вміст CoQ та убіхроменолу в печінці щурів за різної забезпеченості організму вітаміном С / Л. О. Чернухіна, Г. В. Донченко, О. М. Золоташко, Л. Ю. Теплицька // *Укр. біохім. журн.* — 1975. — Т. 47, № 4. — С. 518–521.
12. *Ziegler D.* Preparation and properties of succinate dehydrogenase-coenzyme Q reductase (complex II) : *Methods in Enzymology* / D. Ziegler, J. S. Rieske. — New York, 1967. — V. 10. — P. 231–235.

13. *Hatefi Y.* Preparation and properties of DPNH-coenzyme Q reductase (Complex I of the Respiratory Chain) : *Methods in Enzymology* / Y. Hatefi, J. S. Rieske. — New York, 1967. — V. 10. — P. 235–239.
14. *Гулидова Г. П.* Некоторые условия спектрофотометрического определения активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в митохондриях мозга / Г. П. Гулидова, И. Н. Сорокина // *Бюлл. Эксп. Биол. и Мед.* — 1967. — Т. 63, № 1. — С. 41–44.
15. *Стальная И. Д.* Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот : *Современные методы в биохимии* / И. Д. Стальная ; под ред. В. Н. Ореховича. — М. : Медицина, 1977. — С. 63–64.
16. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты : *современные методы в биологии* / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили ; под ред. В. Н. Ореховича. — М., 1977. — С. 44–46.
17. *Дубинина Е. Е.* Окислительная модификация белков крови человека: метод определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов и др. // *Вопросы мед. химии.* — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 24–26.
18. *Королюк М. А.* Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, М. И. Иванова // *Лабораторное дело.* — 1988. — № 1. — С. 16–18.
19. *Lowry O. H.* Protein measurement the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, H. J. Rosenbrough, A. L. Parr et al. // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193, No. 1. — P. 265–275.
20. *Kwong L. K.* Age-related changes in activities of mitochondrial electron transport complexes in various tissues of the mouse / L. K. Kwong, R. S. Shoal // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2000. — Vol. 373, No. 1. — P. 16–22.
21. *Kumaran S.* Age-associated decreased activities of mitochondrial electron transport chain complexes in heart and skeletal muscle: role of L-carnitine / S. Kumaran, M. Subathra, M. Balu, C. Panneerselvam // *Chemico-Biological Interactions.* — 2004. — Vol. 148, No. 1–2. — P. 11–18.
22. *Lenaz G.* Role of mitochondria in oxidative stress and ageing / G. Lenaz // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1998. — Vol. 1336, No. 1–2. — P. 53–67.
23. *Kalen A.* Discharge of newly-synthesized dolichol and ubiquinone with lipoproteins to rat liver perfusate and to the bile / A. Kalen, E. L. Appelkvist, G. Dallner // *Lipids.* — 1989. — Vol. 24, No. 11. — P. 919–930.
24. *Beyer R. E.* Tissue coenzyme Q (ubiquinone) and protein concentrations over the life span of the laboratory rat / R. E. Beyer, B. Burnett, K. J. Cartwright et al. // *Mech. Aging Dev.* — 1985. — Vol. 32, No. 2–3. — P. 267–281.
25. *Filburn C. R.* Mitochondrial electron transport chain activities and DNA deletions in regions of the rat brain / C. R. Filburn, W. Edris, M. Tamatani et al. // *Mech. Aging Dev.* — 1996. — Vol. 87, No. 1. — P. 35–46.
26. *Cadenas E.* Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging / E. Cadenas, K. J. A. Davies // *Free Radical Biology and Medicine.* — 2000. — Vol. 29, No. 3–4. — P. 222–230.
27. *Radi R.* Detection of catalase in rat heart mitochondria / R. Radi, J. F. Turrens, L. Y. Chang, K. M. Bush // *J. Biological Chemistry.* — 1991. — Vol. 266, No. 32. — P. 22028–22034.
28. *Salvi M.* Catalase takes part in rat liver mitochondria oxidative stress defense / M. Salvi, V. Battaglia, A. M. Brunati et al. // *J. Biological Chemistry.* — 2007. — Vol. 282, No. 33. — P. 24407–24415.

Рецензент: головний науковий співробітник лабораторії живлення ВРХ, доктор біологічних наук, професор В. Г. Янович.