

## I Wstęp - rola koenzymu Q<sub>10</sub> w ustroju.

KOENZYM Q<sub>10</sub> (2,3-dimetoksy-5-metylo-6-poliizoprenylo-benzochinon, nazwa międzynarodowa - ubidekarenon) określane również nazwą ubichinon (ubitaris - wszechobecny, chinon - związek pierścieniowy zawierający 2 grupy ketonowe) jest pochodną chinonu, podobnie jak witamina A,E i K.

KOENZYM Q<sub>10</sub> pełni w ustroju rolę witaminy (witamina Q) niezbędnej do życia każdej komórki. W odróżnieniu od innych witamin, jest w organizmie częściowo i w ograniczonym stopniu syntetyzowany ze związków dostarczanych z pokarmem pochodzenia zwierzęcego. U różnych gatunków zwierząt występują ubichinony różniące się wielkością łańcucha bocznego (koenzym Q7, Q8 i in.). Niektóre z kręgowców (np. myszy, szczury i szczupaki) syntetyzują koenzym Q9 [25].

W tkankach ssaków, w tym również i człowieka stwierdza się obecność zarówno CoQ9 jak i CoQ<sub>10</sub>. Zawartość CoQ9 w mitochondriach serca ssaków krótkożyjących (np. myszy czy szczurów) jest prawie 16 x większa niż CoQ<sub>10</sub>. Natomiast u ssaków długożyjących - odwrotnie: zawartość CoQ9 jest 60 x mniejsza niż CoQ<sub>10</sub>.

Koenzym Q<sub>10</sub> jest, jak już wspomniano, czynnikiem niezbędnym do życia każdej komórki. Ma on właściwości oksydoredukcyjne i właściwości "wyłapywacza" wolnych rodników tlenowych (scavenger). Jest niezbędnym elementem łańcucha oddechowego, biorącym czynny udział w przenoszeniu elektronów [12].

Należy z naciskiem podkreślić, że właściwości antyutleniaacza ma tylko zredukowana forma CoQ<sub>10</sub> - a mianowicie ubichinol. Istotnie, jest to jedyny antyoksydant rozpuszczalny w tłuszczach, który może być w tkankach ssaków syntetyzowany "de novo" i którego forma zredukowana może stale się regenerować z jego formy utlenionej przy pomocy różnych enzymów. Funkcja antyoksydacyjna ubichinonu nie jest zależna od obecności tokoferolu, natomiast odwrotnie - ubichinol wzmacnia regenerowanie zredukowanej formy tokoferolu z jej formy utlenionej.

W łańcuchu oddechowym ubichinon (CoQ<sub>10</sub>) i (-tokoferol) pełnią rolę kolejnych przenośników elektronów i protonów.

Istnieje ścisła współzależność między rolą i funkcją obu tych antyoksydantów. Jednakże jak to wykazał Kaikkonen i in. [42] istnieje również specyficzna konkurencja między CoQ<sub>10</sub> a tokoferolem. Okazało się, że tokoferol hamuje wchłanianie ubichinonu - zatem oba te utleniacze działają synergicznie w łańcuchu oddechowym, ale konkurują we wchłanianiu z jelit.

Jak już wspomniano, koenzym Q<sub>10</sub> może występować w 2 formach - utlenionej (ubichinon) i zredukowanej (ubichinol).

Formy te łatwo przechodzą jedna w drugą. Jednak działanie antyoksydacyjne ma tylko ubichinol. Związek ten jest również niezbędny do redukcji rodników fenoksyloowych witaminy E - tj. do regenerowania utlenionego (-tokoferolu).

Koenzym Q<sub>10</sub> i tokoferol zabezpieczają membrany zwłaszcza mitochondrialne przed peroksydacją. Długość życia jest odwrotnie zależna od intensywności wytwarzania się jonów tlenu (O<sub>2</sub>), co jest z kolei odwrotnie zależne od CoQ<sub>10</sub> i bezpośrednio zależne od stosunku CoQ9 i (-tokoferolu).

Koenzym Q<sub>10</sub> aktywuje niektóre dehydrogenazy oraz cytochromy, w wyniku czego umożliwia biosyntezę wysokoenergetycznych związków fosforowych, jak również ich utylizację. Umożliwia ponadto utrzymanie właściwej struktury fizyko-chemicznej błon mitochondrialnych, zapewniając ich optymalną płynność. Biosynteza koenzymu Q<sub>10</sub> zachodzi głównie w mitochondriach, przy czym jej intensywność zależy od natężenia procesów przemiany materii danej tkanki. Z tego powodu szczególnie duże stężenia stwierdza się w mięśniu sercowym (ponad 100(g/mg) i nerkach (100 (g/mg) [tabelal].

Narząd	Grupa wiekowa					
	19-21 lat		39-43 lat		77-81 lat	
	zaw.	def. w [%]	zaw.	def. w [%]	zaw.	def. w [%]
Płuca	0,60	0	0,65	0	0,31	-48,3
Serce	1,10	0	0,75	-31,5	0,47	-57,2
Śledziona	0,33	0	0,29	-12,8	0,13	-60,1
Wątroba	0,61	0	0,58	-4,7	0,51	-17,0
Nerki	0,98	0	0,71	-27,4	0,64	-34,7
Trzustka	0,16	0	0,12	-33,3	0,90	-69,0

Tab. 1 Stężenie koenzymu Q<sub>10</sub> w narządach człowieka w zależności od wieku

Biosynteza koenzymu Q<sub>10</sub> następuje z tyrozyny. Jest aktywowana przez jony fluoru, magnezu i wapnia, a hamowana przez związki siarkowodorowe, niektóre leki przeciwnowotworowe oraz leki hipocholesterolemiczne. Biosynteza ta jest

zależna od odpowiedniej dostawy witaminy B6. W związku z tym należy postulować, aby suplementacja CoQ<sub>10</sub> w wypadku jego niedoboru była uzupełniana właściwą dostawą witaminy B6.

Już kilkadziesiąt lat temu zauważono, że w niektórych procesach fizjologicznych (np. w procesie starzenia), a zwłaszcza w procesach patologicznych (kardiomiopatie, polimiopatie, nadciśnienie), w zatruciach, zakażeniach, po długotrwałym podawaniu niektórych leków np. przeciwnowotworowych lub hipocholesterolemicznych, napromieniowaniu promieniami jonizującymi, a także w niedożywieniu (niewłaściwe nawyki żywieniowe, głodzenie, alkohol) dochodzi do zmniejszenia zawartości koenzymu Q<sub>10</sub> we krwi i w tkankach.

Podsumowując, można stwierdzić, że wewnątrzustrojowe niedobory koenzymu Q<sub>10</sub> mogą wynikać z następujących przyczyn:

1. Upośledzenia syntezy wskutek niedożywienia (głodzenia).
2. Upośledzenia syntezy wskutek genetycznie uwarunkowanych defektów komórki lub jej uszkodzenia przez różne czynniki chorobotwórcze.
3. Zwiększonego zapotrzebowania (np. sportowcy).

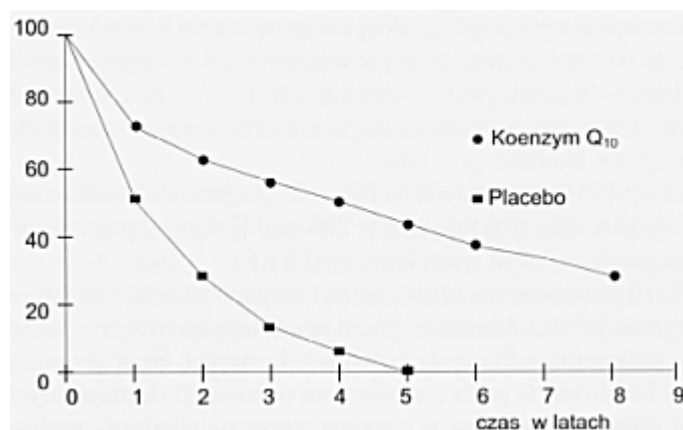
Następstwem niedoborów koenzymu Q<sub>10</sub> jest defekt bioenergetyczny, a następnie zaburzenia funkcji różnych narządów i układów; dotyczy to zwłaszcza układu krążenia krwi, przemiany materii, procesów reparacji i regeneracji, układu immunologicznego i innych. Wiadomo, że następstwem braku witaminy C jest gnilec (szkorbut), witaminy B1 - choroba beri-beri, witaminy A - między innymi ślepotą zmierzchowa itd. Natomiast przez wiele lat na łamach czasopism fachowych toczyła się dyskusja, czy można mówić o awitaminozie Q<sub>10</sub>.

Ze względu na fakt powszechnego występowania ubichinonu w przyrodzie, w wyniku czego zawiera go praktycznie każdy pokarm - uważano, że nie można mówić o awitaminozie Q<sub>10</sub>. W świetle jednak ostatnich badań wykonanych przede wszystkim przez Folkersa i wsp.[28] okazało się to nie w pełni ściśle. Wykazano, że niedobór koenzymu Q<sub>10</sub> może dotyczyć tylko określonych narządów. Stwierdzono np. zmniejszenie stężenia koenzymu Q<sub>10</sub> w mięśniu sercowym w kardiomiopatiach i w chorobie wieńcowej lub w dziąsłach w parodontopatiach i in.

## II Właściwości farmakologiczne i farmakokinetyczne koenzymu Q<sub>10</sub>

Koenzym Q<sub>10</sub> po jednorazowym podaniu względnie dużych dawek nie powoduje zmian funkcji takich narządów jak układ krążenia, ośrodkowy układ nerwowy, wątroba, nerki czy przewód pokarmowy. Określone efekty farmakodynamiczne można stwierdzić dopiero po kilkunastu dniach podawania - u zwierząt doświadczalnych dawek 1 mg/kg dziennie, a u człowieka co najmniej 30 mg dziennie.

Koenzym Q<sub>10</sub> nie rozpuszcza się w wodzie, natomiast doskonale w tłuszczach. Jest jedną z tych substancji, która wchłania się lepiej z przewodu pokarmowego przy podaniu jej po jedzeniu niż na czczo. Wchłanianie koenzymu jest jednak powolne i niecałkowite. Maksymalne stężenie w osoczu stwierdza się po 6-23 godzinach po jego doustnym podaniu. Bardzo dobrą ilustracją tego faktu są spostrzeżenia Langsjoena i wsp. [57], którzy stwierdzili, że jeśli pacjent z nadciśnieniem nie reaguje na podany mu koenzym Q<sub>10</sub>, należy go podać razem z pokarmem bogatym w tłuszcze lub na łyżce masła. U wielu takich pacjentów po zmianie sposobu podawania wystąpił bardzo dobry efekt leczniczy.



Rys. 1

Skuteczną i w pełni przyswajalną formą jest mieszanina substancji czynnej ubichinonu i lecytyny sojowej w postaci kapsułek. [Ostatnio wprowadzono do leczenia preparat koenzymu Q<sub>10</sub> rozpuszczalny w wodzie - jest on łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego i może być również według niektórych autorów podawany parenteralnie (dożylnie)].

Koenzym Q<sub>10</sub> po wchłonięciu do krwi gromadzi się głównie w wątrobie, poza tym w nadnerczach, śledzionie, sercu, płucach i nerkach. Wydala się wolno (t<sub>0,5</sub> - 51h), głównie z żółcią. Stwierdzono, że w ciągu 10 dni wydala się z kałem około 60% podanej dawki jednorazowej.

### III Zastosowanie lecznicze koenzymu Q<sub>10</sub>

Zastosowanie koenzymu Q<sub>10</sub> jest obecnie bardzo szerokie. Biorąc pod uwagę rolę jaką koenzym Q<sub>10</sub> odgrywa w ustroju, wykonano wiele badań doświadczalnych i klinicznych nad możliwością wykorzystania tego koenzymu w różnych stanach chorobowych, w których wykazano obniżenie jego zawartości we krwi lub w określonym narządzie.

Na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że najważniejszym wskazaniem do stosowania leczniczego koenzymu Q<sub>10</sub> są choroby układu krążenia w tym:

- \* Kardiomiopatie i niewydolność krążenia
- \* Choroba niedokrwienna serca
- \* Nadciśnienie tętnicze
- \* Niemiarowości

Istotnym wskazaniem dla stosowania koenzymu Q<sub>10</sub> są również paradontopatie. Korzystnych efektów można oczekiwać w niektórych chorobach przemiany materii, jak cukrzyca oraz otyłość.

Ze względu na wyraźne działanie immunostymulujące koenzym Q<sub>10</sub> próbuje się stosować jako lek uzupełniający w niektórych nowotworach, chorobach zakaźnych (np. były próby stosowania go w AIDS). Wyrównanie niedoborów koenzymu Q<sub>10</sub> u ludzi w starszym wieku może zwalniać proces starzenia. Wskazaniem do stosowania koenzymu Q<sub>10</sub> są niektóre zatrucia oraz przeciwdziałanie niepożądanym działaniom niektórych leków przeciwnowotworowych (adriamycyna) i antyarytmicznych (β-blokery). Koenzym Q<sub>10</sub> stosuje się również w celu zwiększenia wydolności fizycznej, zwłaszcza w polimiopatiach i miasteniach.

#### 1. Kardiomiopatie i niewydolność serca

Już w latach siedemdziesiątych wykazano, że zawartość koenzymu Q<sub>10</sub> w sercach zwierząt dystroficznych była o 75% niższa niż w sercach zwierząt zdrowych. Późniejsze badania wykonane u ludzi potwierdziły te dane. Próbkę mięśnia sercowego pobrane od ludzi z chorobami serca w czasie zabiegów kardiologicznych wykazywały wyraźnie niższe zawartości koenzymu Q<sub>10</sub> niż u ludzi zdrowych [15]. Następnie stwierdzono, że zawartość koenzymu Q<sub>10</sub> w mięśniu sercowym była tym niższa, im wyższy był stopień niewydolności serca [71].

Folkers i wsp. [23] uważają, że obniżenie zawartości koenzymu Q<sub>10</sub> w mięśniu sercowym prowadzi do defektu (lub deficytu) bioenergetycznego, co w odniesieniu do tak intensywnie pracującego narządu odbija się w sposób istotny na jego funkcji. Mięsień sercowy wymaga zapewnienia stałego wytwarzania energii i to nie tylko energii tlenowo-zależnej (tj. poprzez cykl Krebsa), lecz również względnie tlenowo-niezależnej, tj. między innymi przez utylizację energii zawartej w wysokoenergetycznych związkach fosforowych. Małe stężenie koenzymu Q<sub>10</sub> w mięśniu sercowym upośledza sprawność łańcucha oddechowego i sprzężonej z nim fosforylacji oksydacyjnej, co prowadzi do niewydolności tego narządu.

Z powyższych względów pierwsze próby leczniczego wykorzystania koenzymu Q<sub>10</sub> dotyczyły chorób układu krążenia, a mianowicie zwyrodnienia mięśnia sercowego, przewlekłej niewydolności serca i choroby niedokrwiennej serca. Podstawą do podjęcia tych prób klinicznych były m.in. wyniki badań Kotake i wsp. [39] wykazujące, że koenzym Q<sub>10</sub> zmniejsza stopień niewydolności serca u królików wywołanej podawaniem tyroksyny. Autorzy sugerowali prewencyjne stosowanie koenzymu Q<sub>10</sub> u ludzi z tyreotoksykozą, leczonych tyreostatykami.

Podawanie koenzymu Q<sub>10</sub> okazało się również korzystne w doświadczalnym zapaleniu mięśnia sercowego u myszy [48].

Wieloośrodkowe badania (w 73 ośrodkach kardiologicznych) na 2664 chorych (ukończyło badania 2358 chorych) z zastoinową niewydolnością serca przedstawił niedawno Baggio i wsp. [2]. Była to próba otwarta polegająca na tym, że do zestawu leków dobranych dla poszczególnych pacjentów (glikozydy naporstnicy, inhibitory ACE, diuretyki i in.) dołączano koenzym Q<sub>10</sub> w dawce 100 mg dziennie. Badania trwały 3 miesiące, przy czym efekty terapeutyczne oceniano w procentach ustąpienia podstawowych objawów chorobowych, jak też według klasy czynnościowej NYHA w stosunku do badania wyjściowego, tzn. przed rozpoczęciem podawania koenzymu Q<sub>10</sub>. Niektóre z uzyskanych wyników zamieszczono w tabeli 2. Wskazują one na ustępowanie objawów klinicznych ocenianych według kryteriów NYHA. Należy podkreślić, że u 52,5% pacjentów stwierdzono ustąpienie co najmniej 3 objawów.

Objaw choroby	Ustąpienie objawów w procentach liczebności oceniającej grupy
Sinica	78,7
Obrzęki	78,1
Powiększenie wątroby	49,3
Duszność	52,8
Palpitacja	75,5
Niemiarowość	63,4
Bezsenność	62,9
Zawroty głowy	73,1

Podobne badania wykonali u 424 chorych z różnymi chorobami krążenia (niewydolność krążenia, kardiomiopatia, nadciśnienie, wady zastawkowe) Langsjoen i wsp. [58]. Do leków kardiologicznych zażywanych przez tych chorych dodawano koenzym Q<sub>10</sub> w dawce 75-600 mg dziennie (średnio 242 mg) przez okres średnio 17,8 miesiąca. Stwierdzono, że w czasie podawania koenzymu 43% pacjentów mogło zrezygnować z przyjmowania od 1 do 3 dotychczas zażywanych leków kardiologicznych, a tylko 6% wymagało dodania dodatkowo 1 leku.

Autorzy ci spostrzegli ponadto, że niektórzy pacjenci nie reagujący na podawany koenzym Q<sub>10</sub>, zaczęli reagować, gdy koenzym podano razem z tłuszczami. Na podstawie tych obserwacji sformułowano wniosek, że koenzym Q<sub>10</sub> jest bezpiecznym i skutecznym lekiem, który może i powinien być stosowany w różnych chorobach układu krążenia. Zasadność zastosowania koenzymu wynika zaś z faktu, że wiele chorób układu krążenia ma wspólne podłoże biochemiczne.

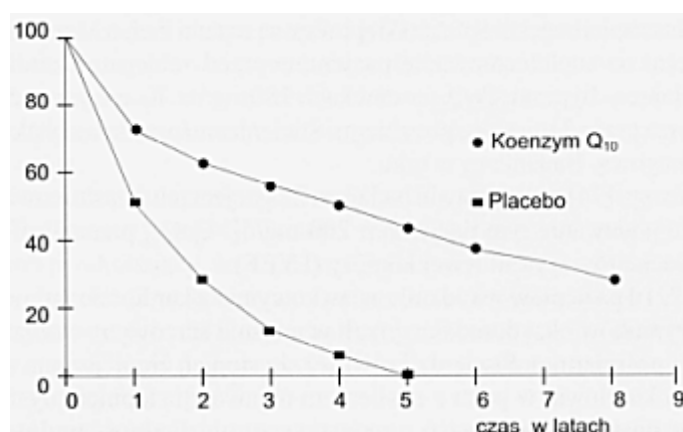
Uzupełniające podawanie koenzymu Q<sub>10</sub> wywiera korzystne działanie zarówno profilaktyczne, jak i lecznicze w różnych chorobach układu krążenia, zwłaszcza jeśli ich podłożem są zaburzenia komórkowego mechanizmu energetycznego. Autorzy uważają, że koenzym Q<sub>10</sub> jest stanowczo zbyt rzadko wykorzystywany w klinikach kardiologicznych.

Podkreślają ponadto możliwość ograniczenia przy jego pomocy, tak często stosowanej u chorych polipragmazji.

Na VIII Międzynarodowym Sympozjum na temat Biomedycznych i Klinicznych Aspektów Koenzymu Q<sub>10</sub> (Sztokholm 1993) Mortensen [70] zanalizował wyniki 6 międzynarodowych badań klinicznych nad wpływem koenzymu Q<sub>10</sub> na przewlekłą niewydolność serca, wyciągając trzy wnioski.

1. Kliniczna skuteczność koenzymu Q<sub>10</sub> w kardiomiopatii nie ulega wątpliwości.
2. Koenzym jest lekiem bezpiecznym, nawet przy zastosowaniu tak dużych dawek jak 600 mg dziennie.
3. Koenzym Q<sub>10</sub> stwarza nowe możliwości leczenia niewydolności serca, poprzez biochemiczną korekcję zaburzeń przemian energetycznych na poziomie komórki.

Dowodem skuteczności koenzymu Q<sub>10</sub> w leczeniu chorób serca są wg. Karlssona [43] m.in. obserwacje Judy i wsp.[39]. Stwierdzili oni znacznie mniejszą śmiertelność u chorych z niewydolnością serca (kardiomiopatia), którym podawano koenzym Q<sub>10</sub>. (ryc.2.)



Ryc. Przeżywalność w % wyjściowej liczebności grupy (n=90) (Judy, Folkers i Hall 1991 wg Karlssona)

Problem właściwego przygotowania pacjentów do zabiegów kardiochirurgicznych, zwłaszcza pacjentów w podeszłym wieku ma ogromne znaczenie rokownicze. Wielu klinicystów uważa, że ten stan wynika m.in. z deficytu bioenergetycznego mięśnia sercowego ludzi starych dodatkowo obciążonych określonymi chorobami mięśnia sercowego. CoQ<sub>10</sub> ma właściwości poprawiania wytwarzania energii w mitochondriach przez omijanie uszkodzonego

składnika łańcucha oddechowego oraz zmniejszenie następstw stresu oksydacyjnego.

Rosenfeld i in. [82] założyli, że podanie CoQ<sub>10</sub> przed zabiegiem kardiochirurgicznym tj. na mięśniu sercowym - może poprawić wskaźniki prognostyczne. Badania wykonano w warunkach eksperymentalnych na starych szczurach oraz na skrawkach przedsionków operowanych chorych w podeszłym wieku.

U starych szczurów (35,3 mies.) stwierdzono wyraźne zmniejszenie tolerancji serca na stres oksydacyjny w porównaniu z sercem szczura młodego oraz zmniejszenie zdolności do wykonywanego wysiłku. Podawanie CoQ<sub>10</sub> w znacznym stopniu poprawia te parametry.

Skrawki przedsionka pobierane w czasie zabiegu poddawano in vitro w kąpeli wodnej symulowanej ischemii i mierzono zdolność powrotu do wydolności przed symulowaną ischemią.

Uzyskane wyniki wskazują przede wszystkim na zmniejszoną tolerancję mięśnia sercowego człowieka starego, przy czym stan ten pogarsza się z wiekiem. Kąpiel skrawka przedsionka w roztworze zawierającym CoQ<sub>10</sub> - wyraźnie zwiększa tę tolerancję, zwłaszcza u ludzi starszych.

A zatem - niedobór CoQ<sub>10</sub> w sercach ludzi w podeszłym wieku może odgrywać określoną rolę w ich tolerancji na niedokrwienie. Wynika z tego zdaniem autorów wniosek, że podawanie CoQ<sub>10</sub> zwłaszcza starym pacjentom może wpływać korzystnie na ich parametry rokownicze.

Powyższe wyniki nie dawały jednak bezpośrednich dowodów na zasadność stosowania CoQ<sub>10</sub> u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym.

Interesujące badania wykonali Kucharska i in. [55]. Postawili oni pytanie, jakie mechanizmy mogą odgrywać rolę w odrzucaniu serca po przeszczepie. Stwierdzili m.in. znacznie obniżoną zawartość CoQ<sub>10</sub> w sercach odrzuconych.

W związku z tym postulują przede wszystkim, że niski poziom CoQ<sub>10</sub> w sercu po przeszczepie może być czułym wskaźnikiem zagrażającego odrzucenia. Autorzy uważają, że niedobór CoQ<sub>10</sub> w przeszczepianych sercach może uczestniczyć w zaburzeniach mitochondrialnej bioenergetyki i prowadzić do niedomogi serca. Wniosek z tych badań wydaje się oczywisty - konieczność suplementacji chorego po przeszczepie odpowiednimi dawkami CoQ<sub>10</sub>.

Dowodem słuszności sugestii Kucharskiej i in. są wyniki badań Moravesika. W swojej klinice rozpoczął on suplementowanie pacjentów przed zabiegami kardiochirurgicznymi (przeszczepy omijające - bypass) - CoQ<sub>10</sub> w dawkach 180 mg/dz. Koenzym podawano 21-28 dni przed zabiegiem oraz przez 3 miesiące po zabiegu. Stwierdzono przede wszystkim zerową śmiertelność około-zabiegową. Badania są w toku.

Munkholm i in. [73] na podstawie badań na 22 pacjentach z zastoinową niewydolnością serca, wykazali że podawanie tym pacjentom 200 mg/dz. CoQ<sub>10</sub> przez 3 miesiące wydaje się zwiększać obniżony u tych pacjentów wyrzut lewej komory (LYEF).

Mortensen [72] u pacjentów z wadami zastawkowymi i z kardiomiopatią stwierdził zmniejszenie stężenia czynników oksydoredukcyjnych w mięśniu sercowym - zwłaszcza CoQ<sub>10</sub> (badania bioptyczne i pośmiertne). Stwierdził również, że stopień zmniejszenia stężenia CoQ<sub>10</sub> w mięśniu sercowym korelował w pełni z nasileniem objawów i stopniem dysfunkcji lewej komory serca. Autor postuluje zasadność, a nawet wręcz niezbędność podawania w objawowym leczeniu niedomogi serca poza oczywistym leczeniem podstawowym - koenzymu Q<sub>10</sub> nie tylko dlatego, że zmniejsza on nasilenie określonych objawów niedomogi serca i poprawia jakość życia, ale również dlatego, że jest on dobrze tolerowany i praktycznie pozbawiony działań niepożądanych.

Langsjoen i Langsjoen [59] przedstawili w 1998 r. na First Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, która odbyła się w Bostonie (USA) prawdopodobnie najpełniejszy aktualny przegląd piśmiennictwa z zakresu zastosowania CoQ<sub>10</sub> w chorobach układu krążenia.

Od czasu imponującego zestawienia przez Baggio i in. (1993, 2) wyników badań wieloośrodkowych na 2358 chorych - autorzy przedstawili wyniki 19 innych badań. Stwierdzają oni przede wszystkim bardzo znaczny wzrost zainteresowania CoQ<sub>10</sub> w kardiologii. Po drugie uważają, że zasadność zastosowania wynika z 2 fundamentalnych właściwości CoQ<sub>10</sub>:

1. Podanie CoQ<sub>10</sub> koryguje niedobory CoQ<sub>10</sub> we krwi i tkankach w wyniku czego dochodzi do wzmożenia zdolności wytwarzania komórkowej bioenergii głównie przez udział CoQ<sub>10</sub> w czynności enzymów mikrosomalnych warunkujących desydatywną fosforylację.
2. CoQ<sub>10</sub> jako skuteczny "wyłapywacz" wolnych rodników ma działanie ochronne na komórkę i może poprawić jej funkcje niezależnie od normalizacji zaburzeń enzymów mitochondrialnych.

Mechanizm działania leczniczego koenzymu Q<sub>10</sub> w chorobach serca nie jest wyjaśniony. Wyraźne efekty lecznicze, jakie uzyskuje się przy jego pomocy zwłaszcza u chorych z niedoborem koenzymu Q<sub>10</sub>, potwierdzają hipotezę, że podłożem zarówno niewydolności serca, jak i choroby wieńcowej są zaburzenia bioenergetyki. Mogą być one skorygowane przez podanie egzogenego koenzymu Q<sub>10</sub>.

Pewne światło na mechanizm dodatniego działania inotropowego koenzymu Q<sub>10</sub> rzucają badania Okamoto i wsp.[79], którzy w badaniach in vitro na hodowli kardiomiocytów wykazali, że koenzym Q<sub>10</sub> wzmacnia biosyntezę ATP i cAMP. W licznych pracach wykazano, że podawanie koenzymu Q<sub>10</sub> hamuje postęp kardiomiopatii, u kandydatów do przeszczepu serca znacznie poprawia czynność serca. Jak już wspomniano, koenzym można łączyć z wieloma lekami kardiologicznymi. Wyraźnie zmniejsza on toksyczność glikozydów nasercowych, przeciwdziała niektórym objawom

niepożądanym  $\beta$ -blokerów, a jak wynika z naszych badań przedłuża działanie enalaprilu i nitrendypiny [12]. Szczególnie znaczenie ma wyjątkowo duża skuteczność koenzymu  $Q_{10}$  w zapobieganiu i leczeniu kardiomiopatii poadriamycynowej. Skuteczne w niektórych postaciach nowotworów antybiotyki antracyklinowe uszkadzają mięsień sercowy, którego konsekwencją może być nawet zejście śmiertelne.

W zasadniczym stopniu ogranicza to możliwość stosowania tych cytostatyków.

J. Drzewoski i wsp. [17], Iarussi i wsp.[34], Cortey i wsp.[10], Karlsson i wsp. [45] i wielu innych, wykazali w sposobów przekonujący, że koenzym  $Q_{10}$  zmniejsza kardiotoksyczność adriamycyny. Profilaktyczne podawanie tego koenzymu hamuje kumulowanie się adriamycyny w mięśniu sercowym. Korzystne przeciwdziałanie przy pomocy koenzymu  $Q_{10}$  kardiotoksyczności tego cytostatku, stwarza możliwość podawania go chorym w dawce sumarycznej większej niż zwykle zalecana, tj. powyżej 550 mg/m<sup>2</sup>.

Niewydolność serca jest jednostką chorobową w której koenzym  $Q_{10}$  stosuje się najczęściej. W Japonii używa go stale, głównie z tego powodu, ok. 10 mln. ludzi. Dużym zainteresowaniem cieszy się również w USA, krajach skandynawskich, we Włoszech, Francji i Niemczech.

W 1990 r. w "American Journal of Cardiology" została opublikowana praca pt. "Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo leczenia idiopatycznej kardiomiopatii za pomocą koenzymu  $Q_{10}$ ". Jak stwierdził P. Grieb [28]: "Być może dopiero ta publikacja przerwie przedziwną znowę milczenia, jaka panuje w światowej medycynie na temat koenzymu  $Q_{10}$ , a zwłaszcza na temat możliwości jego zastosowania w chorobach układu krążenia krwi".

Najnowsze dane wskazują, że w kardiologii jest pewne uzasadnienie stosowania znacznie wyższych dawek Co $Q_{10}$ , a mianowicie 180-720 mg/dz., w wyniku czego uzyskuje się wyraźne zwiększenie stopnia klinicznej poprawy.

## 2. Niewydolność wieńcowa.

Koenzym  $Q_{10}$  wywiera wyraźne działanie przeciwdusznicowe, co staje się zrozumiałe w świetle mechanizmu jego działania - wykorzystania energii bez konieczności zużycia tlenu. W badaniach klinicznych stwierdzono, że koenzym  $Q_{10}$  może zmniejszyć o ponad 50 % częstość występowania napadów duszniczy bolesnej [18].

Koenzym  $Q_{10}$  zwiększa również tolerancję wysiłku fizycznego pacjentów z dusznicą bolesną [Hiasa i wsp. 31] oraz po przebytych zawałach serca.

Profilaktyczne podanie koenzymu  $Q_{10}$  przed niektórymi zabiegami kardiologicznymi zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń hemodynamicznych i zaburzeń rytmu serca [cyt. wg Drzewoskiego 18].

Mortensen zwraca również uwagę na zasadność stosowania Co $Q_{10}$  w chorobie niedokrwiennej serca. Wykazano przede wszystkim w badaniach na zwierzętach, że podanie Co $Q_{10}$  może zabezpieczyć mięsień sercowy przed następstwami doświadczonego niedokrwienia i uszkodzenia reperfuzyjnego. Autor powołuje się następnie na wyniki 5 kontrolowanych prób klinicznych, w których wykazano, że podawanie Co $Q_{10}$  jako uzupełniającej farmakoterapii wywiera wyraźny korzystny wpływ na objawy choroby wieńcowej - zmniejsza się częstość napadów bólów, poprawia się tolerancja na wysiłek oraz zmniejsza się zużycie nitrogliceryny. Autor uważa, że podawanie Co $Q_{10}$  chorym z przewlekłą niewydolnością wieńcową jest korzystnym uzupełnieniem terapii podstawowej.

Podobne wyniki uzyskał Singh [86]. W randomizowanej podwójnej ślepej próbie u 144 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego wykazał, że podawanie Co $Q_{10}$  w dawce 120 mg/dz. zmniejsza częstość i nasilenie bóli niedokrwiennej serca, częstość występowania niemierności i niedomogi lewej komory.

## 3. Nadciśnienie tętnicze

Już w 1977 r. Yamamura [103] wykazał wyraźnie niższy (średnio o 22,6%) poziom koenzymu  $Q_{10}$  we krwi ludzi z nadciśnieniem tętniczym. Badania nad wpływem koenzymu  $Q_{10}$  na nadciśnienie tętnicze u zwierząt rozpoczęli Japończycy ponad 20 lat temu m.in. Igarashi i wsp. [35]. Wykonali oni badania na różnych modelach nadciśnienia: nadciśnieniu nerkowym u psów, nadciśnieniu wywołanym podawaniem dezoksykortykosteronu szczurom oraz na szczurach z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem (SHR).

Koenzym  $Q_{10}$  podawano w dawce od 1 do 10 mg/kg dziennie przez okres 7-28 dni. Stwierdzono statystycznie znaczne zmniejszenie nadciśnienia we wszystkich modelach nadciśnienia. Młodym szczurom z nadciśnieniem genetycznie uwarunkowanym podawano koenzym  $Q_{10}$  i okazało się, że znacznie hamowało to i opóźniało rozwój nadciśnienia. Należy podkreślić, że w niektórych modelach nadciśnienia efekt hipotensyjny koenzymu  $Q_{10}$  utrzymywał się jeszcze przez pewien czas po przerwaniu podawania leku.

Stwierdzono natomiast, że podawanie koenzymu  $Q_{10}$  nie miało wpływu na ciśnienie tętnicze u zwierząt normotensyjnych. Na podstawie powyższych informacji rozpoczęto badania na ludziach. Pierwsze badania wykonali również Japończycy m.in. Yamagami i wsp. [102]. Stwierdzono, że podawanie koenzymu  $Q_{10}$  w dawce 30-45 mg dziennie obniża ciśnienie krwi u chorych z nadciśnieniem. Wyniki te nie były szczególnie znaczące, jednakże wykazano, że efekt przeciwnadciśnieniowy był w pewnym stopniu skorelowany ze stopniem normalizacji stężenia koenzymu  $Q_{10}$  we krwi. Ilustracją badań Yamagami i wsp. [102] jest zestawienie wyników uzyskanych u 8 wybranych pacjentów z dwóch niezależnych badań [tabela 3].

Nr pacjenta	Dawka Q <sub>10</sub> w mg/dzień	Czas podawania w tyg.	RR w mm Hg	
			przed leczeniem	w trakcie leczenia
1	30	8	208/130	150/90
2	30	16	196/110	136/76
3	45	12	190/108	168/88
4	30	4	192/114	176/90
5	30	20	176/94	148/96
6	75	12	186/97	153/84
7	75	12	166/106	143/93
8	30	12	193/114	179/106

Tab. 3 Wpływ Q<sub>10</sub> na ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem (Yamagami i in.)

W ostatnich latach pojawiło się więcej prac opisujących wpływ koenzymu Q<sub>10</sub> na wysokość ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z chorobą nadciśnieniową. Digiesi i wsp. [13] wykonali badania na 26 pacjentach z nadciśnieniem samoistnym. Podawano im koenzym Q<sub>10</sub> w dawce 2 razy dziennie 50 mg, uzyskując następujące wyniki:

Badania powtórzono na 11 pacjentach, uzyskując podobne dane. Interesujące są obserwacje Langsjoena i wsp. [58], którzy w okresie 1990-1993 podawali 109 chorym na nadciśnienie samoistne koenzym Q<sub>10</sub> w bardzo dużych dawkach - średnio 225 mg dziennie przez okres 13 miesięcy. Należy podkreślić, że chorzy ci otrzymywali równocześnie klasyczne leki hipotensyjne. Nadciśnienie oceniano wg klasy czynnościowej NYHA oraz określano wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli 4.

Badany parametr	Wartości średnie z 26 chorych	
	Wartość wyjściowa	Po 10 tyg. leczenia
Ciśnienie krwi S/D	164/98	146/86
Stężenie koenzymu w osoczu	0,64 µg/ml	1,61 µg/ml
Stężenie cholesterolu	222,9 mg/dl	213,3 mg/dl
Cholesterol HDL	41,1 mg/dl	43,1 mg/dl

Tab. 4

W wyniku prowadzonego leczenia u większości pacjentów (51%) uzyskano normalizację ciśnienia, co umożliwiło odstawienie wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych. Tylko niektórzy chorzy wymagali dodania innych leków hipotensyjnych.

Autorzy pracy doszli do następujących wniosków:

- przez podawanie koenzymu Q<sub>10</sub> chorym na nadciśnienie samoistne można uzyskać znaczną poprawę kliniczną oraz znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) mimo przerwania u większości chorych stosowania wszystkich innych leków przeciwnadciśnieniowych.
- mimo podawania bardzo dużych dawek (średnio 225 mg dziennie) i uzyskania wysokiego stężenia koenzymu Q<sub>10</sub> we krwi nie zaobserwowano żadnych poważniejszych objawów niepożądanych ani interakcji z innymi lekami.

Autorzy w przeciwieństwie do innych badaczy uważają, że mechanizm hipotensyjnego działania koenzymu Q<sub>10</sub> polega na poprawie funkcjonowania lewej komory w zakresie rozkurczu z wtórnym obniżeniem reaktywności neurohumoralnej. Według Langsjoena i wsp. [58] jest to wynikiem korelacji bioenergetyki mięśnia sercowego.

W Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego, Danysz i wsp. [12] wykazali, że koenzym Q<sub>10</sub> wyraźnie przedłuża (2-4-krotnie) działanie przeciwnadciśnieniowe enalaprilu i nitrendypiny u szczurów z nadciśnieniem samoistnym (SHR). Dotychczas jednak nikt nie sprawdził i nie wykorzystał tego w klinice.

Na VIII Międzynarodowym Sympozjum na temat Biomedycznych

i Klinicznych Aspektów Koenzymu Q<sub>10</sub> Matsubara i wsp. [64] dokonali podsumowania wyników dotychczasowych badań klinicznych nad wpływem koenzymu Q<sub>10</sub> na nadciśnienie samoistne oraz wyjaśnili przyczyny braku efektu

przeciwnadciśnieniowego u niektórych pacjentów. Podobne pytanie postawił sobie Langsjoen i wsp. [58]. Obie grupy autorów doszły do wniosku, że pozytywny wynik leczniczy w chorobie nadciśnieniowej uzyskuje się przede wszystkim u pacjentów z niskim stężeniem wyjściowym koenzymu Q<sub>10</sub> we krwi. Matsubara i wsp. [64] uważają ponadto, że efekt

przeciwnadciśnieniowy koenzym Q<sub>10</sub> zależy również od aktywności reduktazy SDH-Q.

Podsumowując należy stwierdzić, że koenzym Q<sub>10</sub> jest bezpieczny

i skuteczny w terapii nadciśnienia samoistnego, stanowi ponadto cenne uzupełnienie właściwego leczenia przeciwnadciśnieniowego.

#### 4. Niemiarowość

Niemiarowości rytmu serca mogą istotnie zaburzać jego funkcję.

U chorych po przebytych zawałach są one często bezpośrednią przyczyną nagłych zgonów. Mimo wprowadzonych wielu leków przeciwaritmicznych leczenie zaburzeń rytmu stwarza poważne problemy. Jednym z nich jest toksyczność leków antyarytmicznych. Tak np. skutecznie działające w określonych postaciach niemiarowości niektóre leki β-adrenolityczne działają kardiodepresyjnie. Okazała się, że można temu zapobiec przez stosowanie ich łącznie z koenzymem Q<sub>10</sub>, który wzmagając siłę skurczu mięśnia sercowego, nie zmniejsza działania antyarytmicznego.

#### 5. Miażdżyca

Według ogólnie panujących poglądów jednym z podstawowych czynników miażdżycorodnych jest wysoki poziom cholesterolu we krwi, a zwłaszcza zwiększony poziom cholesterolu w formie LDL. Jednakże cholesterol zawarty w LDL (Low Density Lipoproteins) "nabiera" właściwości miażdżycorodnych dopiero po utlenieniu przez wolne rodniki wodorotlenowe.

Ubichinol 10 (zredukowana forma ubichinonu) jest jedynym naturalnym antyutleniaczem, którego cząsteczka wiąże się u ludzi z cząsteczkami LDL, co zabezpiecza w pewnym stopniu te cząsteczki od modyfikacji oksydatywnej. U ludzi chorych na ciężką miażdżycę stwierdza się obniżony poziom ubichinolu 10 w osoczu i obniżony poziom lipoprotein LDL.

Koenzym Q<sub>10</sub> hamuje przede wszystkim biosyntezę cholesterolu w wątrobie i obniża jego stężenie we krwi [Krishnaiah i wsp. 54]. Najważniejszy jest jednak wpływ koenzymu Q<sub>10</sub> na utlenianie LDL. Właściwości antyutleniające mają wszystkie tzw. antyutleniacze (antyoksydanty) do których należy przede wszystkim witamina E. Istotnie stwierdzono wyraźne działanie przeciwmiażdżycowe i w konsekwencji mniejszą śmiertelność z powodu chorób układu krążenia chorych otrzymujących suplementację diety witaminą E [Rimm i wsp. 81]. Okazało się, że koenzym Q<sub>10</sub> znacznie skuteczniej chroni lipoproteiny przed uszkodzeniami wywołanymi wolnymi rodnikami wodorotlenowymi niż witamina E, a ponadto, w przeciwieństwie do witaminy E unieszkodliwia wolne rodniki (jako "scavenger") zapobiegając pierwszemu etapowi uszkodzeń LDL [Mohr i wsp. 68].

W badaniach klinicznych potwierdzono wyraźne działanie hipocholesterolemiczne i przeciwmiażdżycowe koenzymu Q<sub>10</sub>.

#### 6. Otyłość

Otyłości nie można nazwać chorobą, chociaż jest to stan sprzyjający powstawaniu i rozwijaniu się wielu chorób, w tym chorób układu krążenia i układu kostnego. Okazało się, że u większości ludzi otyłych występuje niedobór koenzymu Q<sub>10</sub>. Porównano pacjentów z otyłością leczoną samą dietą z pacjentami, którzy stosowali dietę i przyjmowali jeszcze 100 mg CoQ<sub>10</sub> dziennie. Spadek masy ciała u drugiej grupy był trzykrotnie większy.

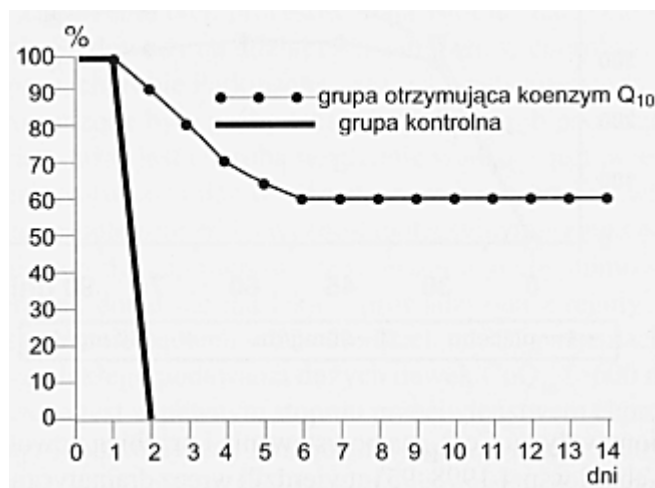
Spadek ten dotyczył przede wszystkim ludzi otyłych, u których stwierdzało się niedobór koenzymu Q<sub>10</sub>.

#### 7. Koenzym Q<sub>10</sub> a układ immunologiczny, nowotwory

Do właściwego funkcjonowania układu immunologicznego, warunkującego odporność organizmu niezbędną jest, podobnie jak i do czynności innych narządów i tkanek, energia. Pierwsze doniesienie wskazujące na udział koenzymu Q<sub>10</sub> w procesach odpornościowych ukazało się w 1970 r. [7]. Już wówczas Blizniakow i wsp. wykazali, że podawanie koenzymu Q<sub>10</sub> zwiększa aktywność fagocytów oraz liczbę komórek NK, limfocytów T4, jak też zwiększa współczynnik T4/T8. Wzmaga również produkcję przeciwciał typu IgG. Wyniki te zostały potwierdzone następnie w innych licznych badaniach, m.in. Folkersa i wsp. [17].

Ostatnio Singlone i in. [87] wykazali, że podawanie ludziom zdrowym CoQ<sub>10</sub> w dawce 180 mg/dz. przez 3 miesiące wyraźnie zwiększa wytwarzanie przeciwciał inicjowanych przez wstrzyknięcie szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Autorzy tych badań stwierdzili z tego powodu, że CoQ<sub>10</sub> należy określić jako silny czynnik immunostymulujący.

Dowodem korzystnego działania koenzymu Q<sub>10</sub> na układ immunologiczny są badania jego wpływu na przebieg zakażeń oraz niektórych chorób nowotworowych. Podanie koenzymu Q<sub>10</sub> myszom z granulocytopenią, zakażonym pałeczką ropy błękitnej, zwiększa w sposób istotny przeżywalność zwierząt (ryc.3).



Ryc. 3 Przeżywalność myszy z granulocytopenią po zakażeniu Pseudomonas

Myszy zakażone, nie chronione koenzymem, zdychały wszystkie po 2 dniach, podczas gdy po podaniu koenzymu Q<sub>10</sub> ponad 50% myszy przeżywało [5].

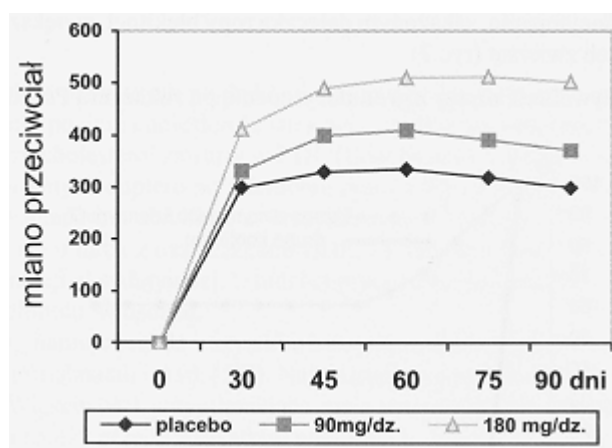
Szczególnie interesujące są badania nad wpływem koenzymu Q<sub>10</sub> na przebieg niektórych nowotworów, przy czym wszyscy badacze zajmujący się tym problemem, wychodzili z założenia że ewentualny efekt pozytywny może wynikać z wpływu koenzymu na układ immunologiczny.

W licznych badaniach klinicznych stwierdzono [Ihse i wsp. 36, Mellstedt i wsp. 66], że u chorych z nowotworami dochodzi do znacznego zmniejszenia się stężenia koenzymu Q<sub>10</sub> we krwi (niekiedy do wartości 40% normy).

Stwierdzono następnie, że podanie koenzymu chorym otrzymującym zestaw leków przeciwnowotworowych, wyraźnie poprawiło ich stan kliniczny. W badaniach Lockwooda i wsp. [61], w których koenzym Q<sub>10</sub> podawano łącznie z innymi przeciwutleniaczami 32 kobietom z rakiem piersi, uzyskano u 6 kobiet remisję (potwierdzone m.in. badaniami rentgenowskimi). U pozostałych 26 pacjentek także zauważono poprawę stanu klinicznego, umożliwiającą znaczne zmniejszenie dawek leków przeciwbólowych (morfiny).

W sumie CoQ<sub>10</sub> jest uważany za czynnik, którego podawanie wyraźnie wzmacnia obronę organizmu człowieka (gospodarza) przeciwko zakażeniom bakteriami, wirusami i pasożytami [87].

W ostatnich latach Singlone i in. [87] wykonali odpowiednie dodatkowe badania na ludziach zdrowych. Badacze ci stwierdzili, że podawanie CoQ<sub>10</sub> ludziom zdrowym przez 3 miesiące w dawce 90 mg/dz. i 180 mg/dz. wyraźnie zwiększa produkcję przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby po podaniu szczepionki. Jak widać z ryciny efekt ten zwiększa się ze wzrostem dawki (wzrost miana przeciwciał po dawce mniejszej jest na granicy znamienności).



Ryc. Wpływ CoQ<sub>10</sub> na wytwarzanie przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (po wstrzyknięciu szczepionki w czasie 0) [Singlone i in. 87]

Ostatnio badaniom wpływu CoQ<sub>10</sub> na powstawanie i przebieg nowotworów było poświęconych wiele prac. Weber i in. (1998, 96) stwierdzili wręcz dramatyczne obniżenie poziomu CoQ<sub>10</sub> we krwi dzieci z nowotworami układu krwiotwórczego (o 50%), przy czym włączenie konwencjonalnej chemioterapii powoduje dalsze obniżenie tego poziomu. Problem ten stał się tematem badań klinicznych Mari i in. (1998, 62). Stwierdzili oni, że u chorych z rakiem okrężnicy, płuc i gruczołu sutkowego dochodzi do znacznego obniżenia poziomu CoQ<sub>10</sub> we krwi, czemu można

przeciwdziałać podając ten koenzym w dawce 300 mg/dz.. Uzyskano również w ten sposób wzrost całkowitej wydolności antyoksydacyjnej oznaczonej we krwi chorych. Problemem tym poświęca swe wystąpienie na First Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Assotiation Hodgess i in. [32] stawiając dramatyczne pytanie: "Czy CoQ<sub>10</sub> ma znaczenie w leczeniu nowotworów?". Uważają oni, że jest pełne uzasadnienie w stosowaniu CoQ<sub>10</sub> u chorych z nowotworami nie tylko w celu uzupełnienia niedoborów, ale uzyskania określonych efektów terapeutycznych. Postulują oni konieczność znacznego zwiększenia podawanych dawek oraz podawania CoQ<sub>10</sub> łącznie z innymi utleniaczami jak witamina E, selen oraz także nienasyconymi kwasami tłuszczowymi.

Weber i in. [96] wykazali, że u dzieci z nowotworami układu krwiotwórczego - poziom CoQ<sub>10</sub> jest o ponad 50% niższy niż u dzieci zdrowych w tym samym wieku. Autorzy uważają za w pełni uzasadnione suplementowanie dzieci z nowotworami odpowiednio dużymi dawkami CoQ<sub>10</sub>, najlepiej łącznie z innymi antyoksydantami np. z (-tokoferolem, selenem i in.

W 1988 r. Folkers i wsp. [25] opublikowali w renomowanym czasopiśmie amerykańskim "Biochemical and Biophysical Research Communications" wyniki swoich badań dotyczących poziomu koenzymu Q<sub>10</sub> u chorych na AIDS. Stwierdzili wyraźne obniżenie się stężenia tej substancji i to tym większe im bardziej zaawansowana była choroba. Wyciągnęli wniosek, że należy podjąć próbę uzupełnienia tych niedoborów.

Podano koenzym Q<sub>10</sub> 7 pacjentom z objawami AIDS. U 5 z nich, równolegle z podwyższeniem stopnia stężenia koenzymu Q<sub>10</sub> we krwi, wystąpiła wyraźna poprawa stanu klinicznego, utrzymująca się przez 4 - 7 miesięcy. Jest zdumiewające, że dotychczas (przynajmniej tak wynika z braku odpowiednich publikacji) nie przeprowadzono szerzej zakrojonych badań klinicznych dotyczących wpływu koenzymu Q<sub>10</sub> na przebieg AIDS.

## 8. Koenzym Q<sub>10</sub> a choroby neurodegeneracyjne

CoQ<sub>10</sub> jak już wspomniano, jest istotnym składnikiem łańcucha transportu elektronów oraz ważnym antyoksydantem odgrywającym istotną rolę zarówno w mitochondriach, jak i błonach komórkowych. Zaburzenia tych procesów mają istotne znaczenie w różnych procesach neurodegeneracyjnych. Są dowody na udział tych zaburzeń w chorobie Alzheimera, chorobie Huntingtona (płásawicy), chorobie Parkinsona i stwardnieniu rozsianym.

Od wielu lat prowadzone były próby leczenia tych chorób podawaniem CoQ<sub>10</sub>. Choroba Huntingtona (płásawica duża) jest chorobą względnie rzadką - jest przekazywana dziedzicznie. Choroba ta jest następstwem zmian w jądrach szarych kresomózgowia (putamen i nucleus caudatus) a objawia się zespołem hiperkinetyczno-hipotensyjnym - zmniejszeniu napięcia mięśni towarzyszy zaburzenie koordynacji ruchów i tzw. obszerne ruchy mimowolne. Jest to choroba progresywna, na którą jak dotąd nie ma leku - prowadzi ona z reguły do śmierci po 15-20 latach. Prowadzone są obecnie badania w 22 ośrodkach na 325 pacjentach z chorobą Huntingtona, nad efektem przewlekłego podawania dużych dawek CoQ<sub>10</sub> ((600 mg/dz.).

Choroba Parkinsona jest w pewnym stopniu przeciwieństwem choroby Huntingtona - jest to zespół hipertensyjno-hipokinetyczny (wzmoczone napięcie mięśni i utrudnienie wykonywania ruchów dowolnych), którego tłem są zwyrodnienia receptorów dopaminergicznych w jądrze zwanym "substantia nigra", której wypustki sięgają do ciała prądkowego w kregomózgowiu. Podłożem biochemicznym choroby Parkinsona jest niedobór neuromediatora - dopaminy czemu towarzyszy nadmiar innego neuromediatora - acetylocholino. Niedawno stwierdzono wyraźnie niższy poziom CoQ<sub>10</sub> w mitochondriach płytek krwi chorych na chorobę Parkinsona. Stwierdzono następnie, że można symulować chorobę Parkinsona u myszy, które zatrjuje się neurotoksyną MPTP. To ułatwiło dalsze badania nad leczniczym działaniem CoQ<sub>10</sub> u myszy z zaburzeniami imitującymi chorobę Parkinsona. Okazało się, że podawanie tym myszom CoQ<sub>10</sub> - znacznie podwyższa aktywność układu dopaminergicznego. Opierając się na tym rozpoczęto pilotowe badania u ludzi z chorobą Parkinsona. Dotychczasowe wyniki są zachęcające.

Ostatnio Syburra [92] stwierdził, że w stwardnieniu rozsianym (sclerosis multiplex) występują objawy stresu oksydacyjnego (badania osocza, erytrocytów i limfocytów). Ponieważ antyoksydanty działają hamująco na stres oksydacyjny - wobec tego u kilkudziesięciu chorych na SM rozpoczęto podawanie CoQ<sub>10</sub>, (-tokoferolu i selenu.

Badania w toku.

Beal [3] przeprowadził interesujące badania z podawaniem CoQ<sub>10</sub> szczurom Spragne-Dawley (200 mg/kg/dz.) przez dwa miesiące, u których wywoływał uszkodzenia OUN przypominające chorobę Huntingtona i ALS. Stwierdził bardzo korzystny efekt w obu tych modelach chorób neurodegeneracyjnych. A zatem są podstawy do przypuszczenia, że CoQ<sub>10</sub> może być przydatny w leczeniu płásawicy i ALS.

## 9. Koenzym Q<sub>10</sub> a cukrzyca

Oblicza się, że na świecie żyje ok. 110 mln ludzi chorych na cukrzycę. Przebieg choroby i jakość życia zależy nie tylko od stosowania im odpowiednich leków przeciwcukrzycowych oraz od odpowiedniej diety i sposobu życia, ale co jest ostatnio podkreślane - od odpowiedniej suplementacji antyoksydantami.

Już od wielu lat wiadomo było, że u chorych na cukrzycę stwierdza się wyraźne niedobory CoQ<sub>10</sub> we krwi.

Uzupełnianie tego niedoboru powoduje wyraźne obniżenie glikemii. Już w 1993 r. Gardner [26] przedstawił przypadek

72-letniego mężczyzny, który po intensywnej terapii CoQ<sub>10</sub> mógł wycofać się z iniekcji insuliny. Podobne wyniki uzyskano u szczurów z cukrzycą aloksanową - CoQ<sub>10</sub> wyraźnie obniża podwyższony poziom cukru we krwi. Ostatnio potwierdza to również Grozdjakova i in. [29]. Stwierdza, że podawanie CoQ<sub>10</sub> szczurom z doświadczalną cukrzycą (aloksanową) wyraźnie obniża poziom cukru we krwi oraz poprawia również upośledzoną oksydacyjną fosforylację w mitochondriach. Obecnie są prowadzone badania kliniczne nad próbą wyjaśnienia mechanizmu tego działania. Stwierdzono przede wszystkim, że podawanie CoQ<sub>10</sub> wyrównuje obniżony poziom tego koenzymu we krwi. Badania są w toku.

#### 10. Koenzym Q<sub>10</sub> a skóra

Problem wpływu CoQ<sub>10</sub> na skórę był od wielu lat poruszany w różnych publikacjach i wystąpieniach. Wielu autorów podkreślało, że skóra często starzeje się szybciej niż narządy wewnętrzne, m.in. wskutek tego że jest narażona w sposób bezpośredni na różne formy stresu oksydacyjnego.

Powstało jednak podstawowe pytanie, czy CoQ<sub>10</sub> podany zewnętrznie, miejscowo penetruje do skóry i czy wywiera określone działanie zapobiegające procesowi starzenia się skóry lub nawet działanie lecznicze.

W ostatnich latach problemem tym zajął się Hoppe (1998, 33). Wykazał on w badaniach na skórze świń, że CoQ<sub>10</sub> podawany miejscowo dobrze penetruje do naskórka, słabiej natomiast do skóry właściwej. Stwierdził on, że podany w ten sposób CoQ<sub>10</sub> penetruje do keratocytów, zwiększając ich odporność na stres oksydacyjny, zwiększa on również ich odporność na uszkodzenie wywołane promieniowaniem UV jak też aktywność kolagenazy. W wyniku tych efektów CoQ<sub>10</sub> zwiększa syntezę DNA w tych komórkach, jak też biosyntezę kwasu hialuronowego - działa zatem ochronnie na kolagen. Tym można wytłumaczyć zmniejszenie zmarszczek po zastosowaniu miejscowym CoQ<sub>10</sub>.

Autor podsumowując swoje badania, uważa, że jest pełne uzasadnienie do stosowania koenzymu Q<sub>10</sub> zewnętrznie w postaci leczniczo działających kosmetyków.

#### 11. Parodontopatie

Niedobory koenzymu Q<sub>10</sub> stwierdza się u 60-90% chorych z chorobami przyzębia. Jak wspomniano powyżej, koenzym Q<sub>10</sub> działa aktywnie na układ immunologiczny. Równocześnie wzmaga procesy reparacji i regeneracji.

Wg opinii różnych autorów m.in. Mc Ree i in. [65], parodontopatie są spowodowane w dużej mierze zaburzeniami czynności układu immunologicznego. Dlatego wydawało się logiczne zastosowanie koenzymu w leczeniu chorób przyzębia.

Prace nad wpływem koenzymu Q<sub>10</sub> na choroby przyzębia rozpoczęto około 20 lat temu w licznych ośrodkach Stanów Zjednoczonych [między innymi Wilkinson i wsp. 98,99], Japonii [Shizukuishi i wsp. 83,84], a ostatnio w krajach skandynawskich [Nylander i Nordlund 77, Moe 67]. Wyniki tych prac wskazują, że koenzym Q<sub>10</sub> podawany ogólnie, jak i miejscowo (do kieszonek okołozębnych), wywiera korzystny wpływ na niektóre objawy przyzębicy.

Należy podkreślić, że autorzy skandynawscy stosowali wyższe dawki (90 mg dziennie, a w niektórych przypadkach więcej) i przez wyraźnie dłuższy czas. Ilustracją wyników leczenia parodontozy koenzymem Q<sub>10</sub> są dane z prac Wilkinsona i wsp. (tab.5), Iwamoto i wsp. (tab.6), Hanioki i wsp. (tab.7).

Objaw	Grupa	Wyniki badań po czasie		
		0	4 tyg.	12 tyg.
Ruchomość zębów	Q <sub>10</sub>	0,35	0,28	0,25*
	P	0,58	0,53	0,56
Głębokość kieszonek	Q <sub>10</sub>	2,74	2,62	2,39!*
	P	3,01	2,81	2,68
Liczba głębokich kieszonek	Q <sub>10</sub>	26,1	21,8	18,0*
	P	35,2	33,4	29,6

\* - różnica znamienne statystycznie  
P- placebo

Tab. 5 Wyniki leczenia parodontozy koenzymem Q<sub>10</sub> (przez trzy tygodnie) [Wilkinson i wsp. 99]

Grupa (n)	Czas obserwacji w tyg.	Współczynnik dziąsłowy (zmodyfikowany)	Krwawienie prowokowane	Aktywność bakteryjnej peptydazy
Kontrola (10)	0	2,8	0,5	1,4
	3	2,8	0,5	1,3
	6	2,2	0,5	1,0
Koenzym Q <sub>10</sub> (20)	0	2,7	0,5	1,2
	3	2,6	0,3	1,0
	6	1,8	0	0,3

Tabela 6 Wpływ koenzymu Q<sub>10</sub> na niektóre objawy u chorych z parodontozą [Iwamoto i in. 38]

Tabela 7 Wpływ miejscowego podawania koenzymu Q<sub>10</sub> na niektóre wskaźniki parodontozy [Hanioka wsp. 30]

## 12. Koenzym Q<sub>10</sub> a proces starzenia się

Długość życia człowieka wydłuża się. Średni wiek ludzi w starożytnym Rzymie wynosił 22 lata. Do przełomu XIX i XX w. - wynosił zaledwie 50 lat. Dopiero w XX w. nastąpiło znaczne przedłużenie życia w krajach rozwiniętych Europy Zachodniej, wiek średni przekracza 75 lat - w Polsce wynosi obecnie 69 lat. Zakłada się, że czas życia człowieka w przyszłości powinien osiągnąć 120 lat.

W miarę starzenia zmniejsza się, jak wspomniano na wstępie (tab. 1), zawartość koenzymu Q<sub>10</sub> w ustroju. Badania Beyera i wsp.[4] wykazały niskie stężenie koenzymu u starych szczurów.

Istnieje hipoteza, że starzenie się jest związane w pewnym stopniu z gromadzeniem się w ustroju wolnych rodników. Z powyższych względów w celu zwolnienia tego procesu stosuje się związki o charakterze "wymiataczy" wolnych rodników, np. witaminę E. Podobne właściwości, ze względu na swoją budowę chemiczną, ma koenzym Q<sub>10</sub>.

Stwierdzono, że jest on jednym z silniejszych i skuteczniejszych "wymiataczy" wolnych rodników. Stało się to podstawą do zastosowania koenzymu Q<sub>10</sub> w próbach przedłużenia życia i zahamowania procesu starzenia. Koenzym Q<sub>10</sub> bardziej efektywnie niż witamina E chroni komórki przed uszkodzeniami wolnorodnikowymi.

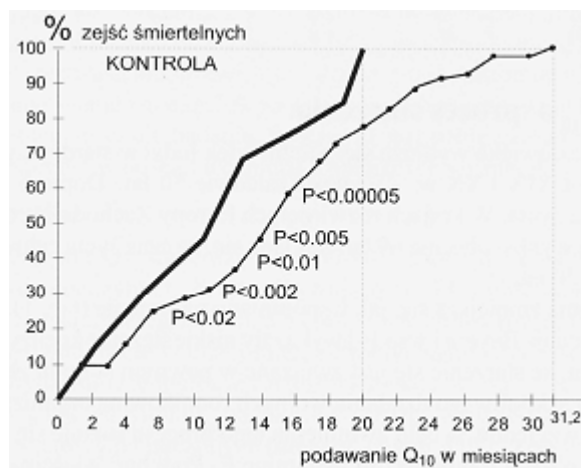
Niektórzy określają proces starzenia się jako uniwersalny niedobór bioenergetyczny - wynikający z przewagi procesów utleniania (stres oksydacyjny) i niezdolności do odzyskania re-energizacji komórek, tkanek i całego ustroju.

Eksperymentalnym dowodem skuteczności CoQ<sub>10</sub> w hamowaniu (opóźnieniu) procesu starzenia się są wyniki badań Mataix i in. [63]. Należy stosować "wyłapywacze" wolnych rodników, czyli przeciwutleniacze, ale równocześnie jednak należy dążyć do zmniejszenia wrażliwości struktur na peroksydację wolno-rodnikową. Można to osiągnąć przez wzbogacenie błon komórkowych mononienasyconymi kwasami tłuszczowymi. A zatem należy uzupełniać naszą dietę mononienasyconymi kwasami tłuszczowymi oraz antyutleniaczami CoQ<sub>10</sub> na czele.

Mechanizm działania antyoksydacyjnego witaminy E jest inny niż Co Q<sub>10</sub>. Witamina E nie zapobiega reakcji wolnego rodnika z lipidem i dopiero gdy pierwsze uszkodzenie nastąpi, zapobiega jego dalszemu uszkodzeniu. Natomiast CoQ<sub>10</sub> unieszkodliwia wolne rodniki, zapobiegając "pierwszemu uszkodzeniu", stanowi pierwszą linię ochrony [90].

W 1980 r. Blizniakow [5] opublikował wyniki długotrwałego stosowania koenzymu Q<sub>10</sub> u myszy. Jak wynika z ryciny 4, myszy otrzymujące koenzym Q<sub>10</sub> żyły znacznie dłużej niż myszy grupy kontrolnej. Średni czas życia myszy kontrolnych wynosił 20 m-cy, a myszy otrzymujących koenzym Q<sub>10</sub> 31,2 m-ca - czyli przedłużenie życia o 56%.

Autorzy pracy stwierdzają, że myszy otrzymujące koenzym Q<sub>10</sub> mimo upływu czasu były normalnie aktywne, a ich wygląd zewnętrzny był wyraźnie lepszy niż zwierząt kontrolnych. Wyniki badań Blizniakowa świadczą więc, że podawanie myszom koenzymu Q<sub>10</sub> i uzupełnianie jego niedoborów występujących w procesie starzenia, może znacznie przedłużyć życie. Trudno wykluczyć, że może się to odnosić tylko do myszy.



Ryc.4 Wpływ podawania koenzymu Q<sub>10</sub> na przeżywalność myszy w procesie starzenia

Ozawa Takayuki [93] wykazał, że odpowiednia suplementacja diety CoQ<sub>10</sub> (0,2 % CoQ<sub>10</sub> w diecie) powoduje 20-krotne zwiększenie zawartości CoQ<sub>10</sub> w osoczu i wzrost o 42% w mięśniach szkieletowych, co wyrównuje ubytek tego koenzymu charakterystyczny dla procesu starzenia się.

Ostatnio nwaołuje się aby w geriatрии starać się dodawać życia do lat a nie lat do życia. Powstało określenie "jakość życia". Nowoczesna geriatria stara się szczególnie o poprawę tej jakości życia. Nylender i Malmsten (1988, 78) wykonali obserwacje kliniczne na 34 nie palących tytoniu Szwedach, stosując zasadę podwójnej ślepej próby. 2 grupy (3-cia grupa - placebo) otrzymywały codziennie 30 i 100 mg CoQ<sub>10</sub> w żelatynowych kapsułkach przez 10 dni. Biorący udział w próbie odpowiadali na pytania w specjalnym kwestionariuszu. Wyniki wskazują, że zwłaszcza suplementacja CoQ<sub>10</sub> w dawce 100 mg/dz. może poprawić wiele parametrów jakości życia u biorców.

### 13. Koenzym Q<sub>10</sub> a wydolność fizyczna

Jeżeli uwzględnimy rolę fizjologiczną koenzymu Q<sub>10</sub> w procesach energetycznych, wówczas staje się zrozumiałe, że koenzym ten musi mieć istotny wpływ na wydolność fizyczną organizmu. Stwierdzono [25], że podawanie koenzymu Q<sub>10</sub> w dawkach 60 mg dziennie przez okres 4-8 tygodni zwiększa wydolność fizyczną ludzi, co zostało wykazane przy pomocy różnych testów wysiłkowych. Jest to więc pewna forma dopingu, a zatem należałoby doradzać ostrożność w stosowaniu go jako środka poprawiającego wydolność fizyczną sportowców. Sprawą otwartą pozostaje, czy lekarz ma prawo uzupełnić stwierdzone niedobory koenzymu Q<sub>10</sub> u sportowców.

Niezależnie od tego zauważono, że podawanie koenzymu Q<sub>10</sub> myszom z genetycznie uwarunkowaną dystrofią mięśniową poprawia ich wydolność fizyczną i przedłuża życie [18].

Podobne wyniki uzyskano u ludzi chorych na polimiopatie i nużliwość mięśni. Zaobserwowano wyraźną poprawę wydolności fizycznej i normalizację zaburzeń biochemicznych, tzn. przede wszystkim zmniejszenie poziomu kinazy fosfokreatynowej w osoczu.

Ostatnio Judy i in. (1998, 40) zajęli się problemem zastosowania CoQ<sub>10</sub> w zespole przewlekłego zmęczenia (chronic fatigue syndrom). Jest to stan, w którym upośledzona jest synteza energii powstającej w mitochondriach w wyniku czego znacznie zmniejsza się zdolność do wykonywania wysiłku i maksymalny czas jego wykonywania.

Stwierdzili oni przede wszystkim, że u chorych na ten zespół stężenie CoQ<sub>10</sub> we krwi i w mięśniach było znamienne obniżone. Podawanie tym chorym CoQ<sub>10</sub> w dawkach 100 i 300 mg/dz. wyraźnie podwyższało jego poziom we krwi i tkankach oraz zwiększało ich zdolność do pokonywania wysiłku fizycznego; efekt ten był wyraźnie większy po dawce większej. Jednakże po przerwaniu leczenia (60 i 90 dniach) stan chorych powraca do stanu przed leczeniem.

### 14. Koenzym Q<sub>10</sub> a procesy odtruwania

Odrtruwanie szkodliwych substancji środowiska i leków zachodzi w dużym stopniu poprzez proces utlenienia, a dokładnie przez fosforylację odsydatywną, do czego niezbędny jest koenzym Q<sub>10</sub>. Najbardziej spektakularne wyniki odnośnie zmniejszania toksyczności leków przez koenzym Q<sub>10</sub> uzyskano z adriamycyną, co omówiono powyżej. Azuma i wsp. [1] wykazali ponadto, że koenzym Q<sub>10</sub> zapobiega uszkodzeniu mięśnia sercowego przez izoproterenol i preparaty wapnia.

Badania Długosz [14] wykonane na pracownikach wytwórni farb i lakierów wykazały, że podawanie koenzymu Q<sub>10</sub> zmniejsza określone efekty toksyczne rozpuszczalników organicznych, wśród których pracownicy ci przebywali.

## IV. Działanie niepożądane i toksyczność koenzymu Q<sub>10</sub>.

Koenzym Q<sub>10</sub> jest praktycznie nietoksyczny i to zarówno w ocenie toksyczności ostrej, jak i przewlekłej. Nie powinien być jednak stosowany u kobiet w ciąży i w czasie laktacji.

Williams i in. [100] przeprowadzili badanie przewlekłej toksyczności CoQ<sub>10</sub>. Szczurom podawali doustnie dawki 100,300,600 i 1200 mg/kg przez 52 tygodnie. Nawet po największej dawce (1200 mg/kg) nie stwierdzili padnięć zwierząt ani bardziej istotnych zmian poza żółtym zabarwieniem kału i zwiększonym wyciekaniem zabarwionym na żółto z nosa. Na sekcji stwierdzono również żółto zabarwiony wysięk w pęcherzykach płucnych i występowanie makrofagów z wakuolizacją protoplazmy w węzłach chłonnych i w okolicy wnęki wątroby.

Trudno również wykluczyć możliwość wystąpienia uczuleń. Dotychczasowe obserwacje i badania wykonane na dużej liczbie pacjentów, którzy zażywali koenzym Q<sub>10</sub> w dawce 30 mg dziennie przez wiele tygodni, wykazały występowanie zaburzeń gastrycznych w 0,39%, utraty apetytu w 0,23%, nudności w 0,16% i biegunki w 0,11% chorych. Objawy niepożądane występują więc względnie rzadko (na 1000 leczonych objawy te wystąpiły w sumie u 9 pacjentów) i dotyczą głównie niegroźnych zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego. Z tego powodu można uznać koenzym Q<sub>10</sub> za nietoksyczny i bezpieczny.

#### V. Uwagi końcowe.

Przedstawione powyżej wyniki badań przedklinicznych i klinicznych wskazują na bezpieczeństwo i skuteczność terapeutyczną koenzymu Q<sub>10</sub> w wielu stanach chorobowych. Wyniki te zdają się potwierdzać hipotezę, że zaburzenia wytwarzania i uwalniania energii są podłożem wielu chorób.

Korekcja zaburzonych procesów bioenergetycznych przez podanie egzogenego koenzymu Q<sub>10</sub> może zmniejszyć dolegliwości chorego, złagodzić przebieg lub nawet całkowicie usunąć chorobę. Należy podkreślić, że efekt terapeutyczny uzyskuje się z reguły po dłuższym okresie stosowania tego leku (tygodnie, miesiące) i przede wszystkim u osób z niedoborem endogenego ubichinonu.

#### VI. Wnioski.

1. Niedobór koenzymu Q<sub>10</sub> u ludzi stwierdza się stosunkowo często.
2. Niedobory te nie zawsze mogą być wyrównane pożywieniem i dlatego należy podawać preparaty koenzymu Q<sub>10</sub>. Może to wyrównać jego niedobory i wpłynąć korzystnie na przebieg różnych stanów chorobowych.
3. Zalecaną dawką koenzymu Q<sub>10</sub> jest 30-100 mg dziennie w trzech dawkach dobowych.
4. Istotną zaletą koenzymu Q<sub>10</sub> jest jego nietoksyczność i doskonała tolerancja.
5. Dalsze szeroko zakrojone badania prowadzone w wielu krajach potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność CoQ<sub>10</sub> i stwarzają podstawę dla coraz szerszego zastosowania i rosnącej popularności leku.

Uwaga: wchłanianie koenzymu Q<sub>10</sub> z przewodu pokarmowego zależy w zasadniczym stopniu od obecności w jelitach tłuszczu. Z tego powodu właściwą formą farmaceutyczną koenzymu Q<sub>10</sub> do podawania doustnego jest forma kapsulek zawierających koenzym Q<sub>10</sub> w mieszaninie z lecytyną sojową i syropem glukozowym (jak w preparacie KOENZYM Q<sub>10</sub> VITA CARE).

#### PIŚMIENNICTWO:

1. Abe K. i wsp. Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 53.
2. Adamson R.  
Cancer Chemother.Rep.1974, 58, 293.
3. Aiyar A., Sreenivasan A.  
Nature, 1961, 190, 344.
4. Appelkvist E. i wsp.  
Clin.Investig. 1993, 71, 97.
5. Appelkvist E., Aberg F.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 91, abstr.
6. Aramaki Y. i wsp.  
Pharmacometrics, 1970, 4, 659.
7. Atar D. i wsp.

Clin. Investig. 1993, 71,(suppl. 8) 103.

8. Azuma J. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 361.

9. Bachur N., Gordon S., Gee M.

Mol. Pharmacol. 1977, 13, 901.

10. Baggio E. i wsp.

8th International Symposium in the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Stockholm, Sweden, 1993. (abstr.)

11. Baggio E. i wsp.

Clin. Investig. 1993, 71, 145.

12. Barbieri B. i wsp.

Biofactors, 1999, 9, 2-4, 351.

13. Bartelli A., Ronca G.

Int. J. Tiss. React. 1990, 3, 183.

14. Bartelli A. i wsp.

Drugs Exp. Clin. Res. 1992, 18, 43.

15. Bartosz G.

Druga twarz tlenu. PWN, 1995, 224.

16. Bech O. i wsp.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1990, 255, 346.

17. Bergen A. i wsp.

Arch. Bioch. Biophys. 1961, 95, 348.

18. Bertazzoli C. i wsp.

Int. Res. Commun. Sys. Med. Sci. 1975, 3, 367.

19. Beyer R. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, 1986, 5, 17.

20. Beyer R.

Free Radic. Biol. Med. 1990, 8, 545.

21. Beyer R.

Biochem.Cell.Biol. 1992, 70,390.

22. Beyer R.

Bioenerg. Biomembr. 1994, 26, 349.

23. Bliznakow E.

Red. Diluzio N. W: The Reticuloendothelial System and Immune Phenomena. Plenum Press. New York, 1971, 315.

24. Bliznakow E. i wsp.

Prosp. Biol. Med. 1973, 16, 181.

25. Bliznakow E. i wsp.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1973, 70, 390.

26. Bliznakow E.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers, Amsterdam, New York, Oxford, 1977, 1, 53.

27. Bliznakow E., Hunta G.

Herzwunder Coenzym Q<sub>10</sub>. Wyd. Lebens Baum Verlag, 1992.

28. Bolera J. i wsp.  
Int. J. Vit. Nut. Res. 1969, 39, 281.
29. Cain J., Morton R.  
Biochem. J. 1955, 60, 274.
30. Cahn J. i wsp.  
Agressologie 1961, 3, 221.
31. Cahn J. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 385.
32. Casey A. i wsp.  
Chem. Biol. Interactions 1972, 5, 1.
33. Chello M. i wsp.  
Ann. Thorac. Surg. 1994, 58, 1427.
34. Chen Y., Lin Y., Wu S.  
J. Thorac. Cardiorasc. Surg. 1994, 107, 242.
35. Chen H., Tapper A.  
Free Radic. Res. 1995, 22, 177.
36. Chierchia S., Fragasso G.  
Eur. Heart. J. 1993, 2, 14.
37. Combs A. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 137.
38. Conte A. i wsp.  
Int. J. Tiss. React. 1990, 3, 187.
39. Conte A. i wsp.  
Int. J. Tissue React. 1990, 12, 197.
40. Cortes E. i wsp.  
Cancer. Trent. Rep. 1976, 62, 887.
41. Crane F., Sun I.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 183.
42. Cummings J., Willmott N., Smyth J.  
Eur. J. Cancer 1991, 27, 532.
43. Dallner G., Sindelar P., Turunen M.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 16, abstr.
44. Danysz A., Ołędzka K., Bukowska-Kieliszek M.  
Pol. J. Pharmacol. 1994, 46, 457.
45. Davini A. i wsp.  
Int. J. Tiss. React. 1990, 3, 55.
46. Davini A., Cellerini F., Topi P.  
Minerva Cardioangiol. 1992, 40, 444.
47. Demopoulos H. i wsp.  
Acta Physiol. Scand. 1980, 492, 91.

48. Demopoulos H. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, New York, Oxford. 1981, 3, 373.
49. Desnelle C. i wsp.  
Rev. Neurol. 1989, 145, 842.
50. Digiesi V. i wsp.  
8th International Symposium on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Stockholm, 1993 (abstrac)
51. Di Somma S., Carati L.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, New York, Oxford, 1991, 6, 257..
52. Długosz A.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 121, abstr.
53. Domae A. i wsp.  
Cancer Treat. Rep. 1981, 65, 79.
54. Door R.  
Semin. Oncol. 1991, 18, 48.
55. Doroshov J., Reeves J.  
Proc. AACR. 1980, 21, 226.
56. Drzewoski J. i wsp.  
Pol. Tyg. Lek. 1981, 27, 997.
57. Drzewoski J. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 223.
58. Drzewoski J. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers, Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 195.
59. Drzewoski J.  
Pol. Tyg. Lek. 1986, 25/26, 841.
60. Drzewoski J. i wsp.  
Pol. Tyg. Lek. 1986, 61, 84.
61. Drzewoski J., Stepień M.  
Przegl. Lek. 1988, 45, 680.
62. Drzewoski J., Kasznicki J.  
Acta Hematol. Pol. 1991, 23, 79.
63. Edenharder R. i wsp.  
Mutat res. 1999, 444, 235.
64. Elmberger P.  
Lipids, 1989, 24, 919.
65. Eriksson J. i wsp.  
Biofactors, 1999, 9, 2-4, 315.
66. Ernster L., Nelson D.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 159.
67. Ernster L.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 3

68. Ernster L.

The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 17, abstr.

69. Fabre L. i wsp.

Am. J. Physiol. 1965, 208, 1275.

70. Farley J. i wsp.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 1966, 24, 199.

71. Ferrara N. i wsp.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995, 274, 858.

72. Festenstein G., Morton R.

Biochem. J. 1955, 60, 22.

73. Fliend Beal M.

The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 52, abstr.

74. Folkers K. i wsp.

Int. J. Vitamin. Res. 1970, 40, 380.

75. Folkers K.

J. Mol. Med. 1977, 2, 431.

76. Folkers K. i wsp.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 1977, 77, 1536.

77. Folkers K. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 399.

78. Folkers K. i wsp.

Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1981, 13(1), 129.

79. Folkers K. i wsp.

Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1982, 38, 334.

80. Folkers K., Vadhanavikit S., Mortensen S.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1985, 82, 901.

81. Folkers K.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 87, 8931.

82. Folkers K., Langsjoen P., Langsjoen P. M.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992, 1, 247.

83. Folkers K.

J. Den. Health. 1992, 42, 258.

84. Folkers K., Morita M., McRee J.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993, 193, 88.

85. Folkers K.

Clin. Investig. 1993, 71, 51.

86. Folkers K. i wsp.

8th International Symposium in the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q<sub>10</sub>.  
Stockholm, 1993, (abstr.)

87. Frei J. i wsp.

Red. Scandalios J. W: Molecular Biology of Free Radical Scavenging Systems.

Cold Spring Harbor Lab. Press, 1992, 23.

88. Friis P., Daves G., Folkers K.  
J. Am. Chem. Soc. 1961, 88, 4754.

89. Fujita S. i wsp.  
J. Biochem. 1971, 69, 53.

90. Ghione M., Bertazzoli C.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, New York, Oxford, 1977, 1, 183.

91. Gosa Irez J.  
Europ. J. Cancer 1974, 10, 367.

92. Goto Y.i wsp.  
Rinsho To Kenkyn 1969, 46, 1192.

93. Greenberg S., Frishman W.  
Med. Clin. North. Amer. 1988, 72, 243.

94. Greenberg S., Frishman W.  
J. Clin. Pharmacol. 1990, 30, 596.

95. Grieb P., Martyn A.  
Sport Wyczynowy, 1992, 7-8, 33.

96. Grieb P. i wsp.  
Acta Neuropathol. 1997, 60, 260.

97. Gvozdjakova A. i wsp.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 147, abstr.

98. Gvozdjakova A. i wsp.  
Biofactors, 1999, 10, 1, 65.

99. Gundling K., Ernest E.  
West J. Med. 1999, 3, 191.

100. Halliwell B.  
Lancet, 1999, 344, 721.

101. Hamada M. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 263.

102. Hano O. i wsp.  
Am. J. Physiol. 1994, 266, 2174.

103. Hansen J. i wsp.  
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm. 1976, 14, 729.

104. Hanaki Y. i wsp.  
New Engl. J. Med. 1991, 325, 814.

105. Hanioka T. i wsp.  
Molec. Aspects Med. 1994, 15, 241.

106. Hatefi Y., Lester R., Ramasarma T.  
Fed. Proc. 1958, 17, 238.

107. Hatefi Y. i wsp.  
Biochim. Biophys. Acta, 1959, 31, 490.

108. Hemming F., Pennock J., Morton R.

Biochem. J. 1958, 68, 29P.

109. Hiasa Y. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 291.

110. Hideroglon J. i wsp.

Can. J. Phys. Pharm. 1967, 45, 568.

111. Hoppe U.

Biofactors, 1999, 9, 2-4, 371.

112. Hodges S. i wsp.

Biofactors, 1999, 9, 2-4, 365.

113. Igarashi T. i wsp.

Folia Pharmacol. Jap. 1972, 68, 460.

114. Igarashi Y. i wsp.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 1974, 189, 149.

115. Ihara K. i wsp.

J. Neurol. Sci. 1989, 90, 263.

116. Ishiyama T. i wsp.

Jpn. Heart. J. 1976, 17, 32.

117. Iwamoto Y. i wsp.

Biochem. Biophys. Res. Commun 1974, 53, 743.

118. Iwamoto Y. i wsp.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 1974, 53, 633.

119. Iwamoto Y. i wsp.

J. Nutr. Sci. Vitaminol. 1974, 20, 343.

120. Iwamoto Y. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam, New York, Oxford. 1981, 3, 109.

121. Jinnai K. i wsp.

Eur. Neurol. 1990, 30, 56.

122. Judy W. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 231.

123. Judy W., Folkers K.

8th International Symposium in the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q<sub>10</sub>.  
Stockholm, 1993, (abstr.)

124. Judy W., Willis R., Folkers K.

The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 143, abstr.

125. Kalen A. i wsp.

Lipides, 1989, 24, 579.

126. Kalen A. i wsp.

J. Biol. Chem. 1990, 256, 1158.

127. Kamei M.

Int. J. Vit. Nutr. Res. 1986, 56, 57.

128. Kamikawa T. i wsp.

Am. J. Cardiol. 1985, 56, 247.

129. Kanazawa T. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 273.

130. Karlsson J. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, 1986, 5, 241.

131. Karlsson J. i wsp.

Red. Benzi G. W: Advances in Myochemistry John Libbey, London, 1987, 305.

132. Karlsson J., Diamont B., Folkers K.

Respiration 1992, 59, 18.

133. Karlsson J. i wsp.

Eur. Heart. J. 1992, 13, 758.

134. Karlsson J. i wsp.

Clin. Investig. 1993, 71, 76.

135. Katayama K. i wsp.

Chem. Pharm. Bull. 1972, 20, 2585.

136. Katagiri T. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland, Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 349.

137. Katio T. i wsp.

Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1990, 28, 123.

138. Kawasaki T. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland, Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 337.

139. Kitamura N. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 243.

140. Kishi T. i wsp.

J. Med. 1976, 7, 307.

141. Kishi T., Kishi H., Folkers K.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q<sub>10</sub>.  
Elsevier Science Publishers, Amsterdam - Oxford - New York, 1977, 2, 47.

142. Kishi H. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland, Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 45

143. Kishi H. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 131.

144. Kishi T. i wsp.

Clin. Investig. 1993, 71, 71.

145. Krishnaiah K., Joshi V., Ramasama U.

Arch. Biochem. Biophys. 1967, 121, 147.

146. Koniuszy A. i wsp.

Arch. Biophys. 1960, 87, 298.

147. Kontush A. i wsp.

8th International Symposium on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Stockholm, 1993 (abstract.)

148. Kontush A.

The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 45, abstr.

149. Koyama T. i wsp.

Life Sci. 1992, 51, 1113.

150. Kucharska J. i wsp.

The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 61, abstr.

151. Laaksonen R. i wsp.

J. Lab. Clin. Med. 1995, 125, 517.

152. Lampertico M. i Comis S.

Clin. Investig. 1993, 71, 123.

153. Langsjoen P. i wsp.

Int. J. Tiss. Reac. 1990, 12, 161.

154. Langsjoen P., Folkers K.

Am. J. Cardiol. 1990, 65, 521.

155. Langsjoen P. i wsp.

8th International Symposium on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Stockholm, 1993, (abstract.)

156. Langsjoen P., Langsjoen A.

The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 56, abstr.

157. Lawson D. i wsp.

J. Biochem. J. 1961, 79, 20.

158. Lefrak E.

Cancer. 1973, 32, 302.

159. Lehninger A., Nelson D., Cox M.

Principles of Biochemistry, Worth Publishers, 1993, 655.

160. Lehninger A., Nelson D., Cox M.

Principles of Biochemistry, Worth Publishers, 1993, 672.

161. Lelli B. i wsp.

Circ. Shock. 1993, 39, 178.

162. Lenaz L., Page J.

Cancer Treat. Rep. 1976, 3, 11.

163. Lenaz G. i wsp.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 1979, 85, 1047.

164. Lenaz G. i wsp.

Ed. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 169.

165. Linn B. i wsp.

Am. Chem. Soc. 1969, 81, 4007.

166. Lester R., Crane F., Hatefi Y.

J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 4751.

167. Lester R., Crane F.

J. Biol. Chem. 1959, 234, 2169.

168. Lester R. i wsp.  
Biochim. Biophys. Acta, 1959, 33, 169.
169. Liou C. i wsp.  
Eur. Neurol. 2000, 43, 54.
170. Littarru G. i wsp.  
Bioch. Biophys. Res. Commun. 1970, 41, 306.
171. Littarru G. i wsp.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1971, 68, 2332.
172. Littarru G. i wsp.  
Int. J. Vit. Nutr. Res. 1972, 42, 291.
173. Littarru T.  
Int. J. Tiss. Reac. 1987, 7, 44.
174. Loop R. i wsp.  
Mol. Aspects Med. 1994, 15, 195.
175. Lockwood K., Moesgaard S., Folkers K.  
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994, 199, 1504.
176. Lubawy W., Hurley L.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 1981, 3, 145.
177. Lucker P.F. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 143.
178. Manzoli U. i wsp.  
Int. J. Tiss. Reac. 1990, 3, 173.
179. Marbois B. i wsp.  
Arch. Biochem. Biophys. 1994, 313, 83.
180. Masaka M. i Kumagai A.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1977, 1, 85.
181. Matsubara T. i wsp.  
8th International Symposium on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Stockholm, 1993 (abstract.)
182. Mancini A. i wsp.  
Riv. Ital. Biol. Med. 1990, 12, 137.
183. McRee J. i wsp.  
J. Dent. Health 1993, 43, 659.
184. McCarty M.  
Med. Hypotheses, 1999, 53, 300.
185. McCarty M.  
Med. Hypotheses, 1999, 52, 5, 397.
186. Methens S. i wsp.  
Neurology 1993, 43, 884.
187. Mitchell P.  
Science 1979, 206, 1148.
188. Morgan-Highes J. i wsp.

Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1994, 4, 47.

189. Mohr D., Bowry V., Stocker R.  
Biochim. Biophys. Acta, 1992, 3, 247.

190. Mohr D., Stocker R.  
Arterioscler. Thromb. 1994, 14, 1186.

191. Moore T., Rojagopal K.  
Biochem. J. 1940, 34, 335.

192. Morisco C., Trimarco B., Condorelli M.  
Clin. Investig. 1993, 71, 134.

193. Mortensen S., Vadhanavikit S., Folkers K.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 391.

194. Mortensen S. i wsp.  
Int. J. Tiss. Reac. 1990, 3, 155.

195. Morton R. i wsp.  
Chem. and Insustr. 1957, 1649.

196. Morton R.  
Nature, 1958, 182, 1764.

197. Morton R. i wsp.  
Helv. Chim. Acta, 1958, 41, 2343.

198. Munkholm H., Hansen H., Rasmussen K.  
Biofactors, 1999, 9, 307.

199. Muscari G. i wsp.  
8th International Symposium on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Stockholm, 1993, (abstract.)

200. Nagai R. i wsp.  
J. Mol. Cell. Cardiol. 1985, 17, 873.

201. Nakamura R. i wsp.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1974, 71, 1456.

202. Nakamura Y. i wsp.  
Cardiovasc. Res. 1982, 16, 132.

203. Nakamura T. i wsp.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 20, abstr.

204. Nayler W. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1980, 2, 409.

205. Newman R. i wsp.  
Biochem. Pharmac. 1982, 31, 109.

206. Nobuyoshi M. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 221.

207. Novoselova E.  
Biokhimija 1989, 54, 27

208. Niibori K. i wsp.

Biofactors, 1999, 9, 2-4, 307.

209. Nylander M., Nordlund M.  
Swed. J. Biol. Med. 1991, 1, 6.

210. Nylander M. i wsp.  
8th International Symposium on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Stockholm, 1993, (abstract.)

211. Ogosahara S. i wsp.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 2379.

212. Okada T.  
Periodont Res. 1991, 26, 289.

213. Okhara H. i wsp.  
J. Mol. Cell. Cariol. 1981, 13, 65.

214. Overvald K. i wsp.  
Eur. J. Clin. Nutr. 1999, 10, 764.

215. Page A.  
Arch. Biochem. Biophys. 1960, 89, 318.

216. Palloza P., Krinski N.  
Arch. Biochem. Biophys. 1992, 297, 184.

217. Pedersen H. i wsp.  
Biofactors, 1999, 9, 2-4, 319.

218. Peters T.  
Br. Heart. J. 1977, 39, 1333.

219. Pozzi A. i wsp.  
Eur. J. Pharm. Biopharm. 1991, 4, 243.

220. Ramasarma T.  
Indust. Res. 1968, 27, 147.

221. Richardson P i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1980, 2, 301.

222. Romagnoli A. i wsp.  
8th International Symposium on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Stockholm, 1993, (abstract.)

223. Rosenfeldt F. i wsp.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 58, abstr.

224. Rottig A. i wsp.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 47, abstr.

225. Rudney H.  
J. Biol. Chem. 1961, 236, 39.

226. Rudney H.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press. 1977, 1, 29.

227. Sacher H. i wsp.  
Am. J. Ther. 1997, 4, 2/3, 66.

228. Saman S., Jacobs P., Opie L.  
Cancer Res. 1984, 44, 1316.

229. Scalori V. i wsp.  
Intern. J. Tiss. Reac. 1990, 12, 149.
230. Sciaglione F. i wsp.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 89, abstr.
231. Senior A.  
Biochim. Biophys. Acta, 1973, 301, 249.
232. Shizukuishi S. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 153.
233. Shunk C. i wsp.  
J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 4753.
234. Singh R.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 64, abstr.
235. Spigset O.  
Lancet, 1994, 344, 1372.
236. Spigset O.  
Tidsskrift for Den Norske Laegeforening, 1994, 114, 939.
237. Stocker R., Bowry V., Frei B.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 1646.
238. Stocker R.  
8th International Symposium on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Stockholm, 1993, (abstract.)
239. Sugimura K. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier/North Holland Biomedical Press. 1977, 1, 151.
240. Sunamori M. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 333.
241. Syburra C.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 125, abstr.
242. Sustray P., Javaraman J., Ramasartma T.  
Nature, 1961, 18, 577.
243. Tadeschi D. i wsp.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 115, abstr.
244. Tsunemitsu A., Matsumura T.  
J. Dent. Res. 1967, 46, 6.
245. Turunen M. i wsp.  
J. Nutr. 1999, 12, 2113.
246. Vanfraechem J., Picalausa C., Folkers K.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 281.
247. Walton J.  
Disorders of voluntary muscle. Churchill Livingstone,  
Edinburgh, London, 1974.
248. Watts G. i wsp.

8th International Symposium on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Stockholm, 1993, (abstract.)

249. Watts T.  
Br. Dent. J. 1995, 178, 209.

250. Weber A. i wsp.  
8th International Symposium on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Stockholm, 1993, (abstract.)

251. Weber A.  
Int. J. Vitam. Nut. Res. 1994, 64, 311.

252. Weber S. i wsp.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 75, abstr.

253. Weber C. i wsp.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 1010, abstr.

254. Weber M.  
The first Conference of the International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association, Boston, USA, 1998, 99, abstr.

255. Weiss R.  
Semin. Oncol. 1992, 19, 670.

256. Weis M. i wsp.  
8th International Symposium on the Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Stockholm, 1993, (abstract.)

257. Willis R. i wsp.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 87, 8928.

258. Willis R. i wsp.  
Biofactors, 1999,9, 2-4, 359.

259. Wilson M. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1991, 6, 339.

260. Wilkinson E., Arnold R., Folkers K.  
Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol. 1976, 14, 715.

261. Wilkinson E. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1977, 1, 251.

262. Zahringer J.  
Klin. Wschr. 1981, 59, 1273.

263. Zbinden G., Bachman E., Bollinger H.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1977, 1, 219.

264. Zierz S., Jahn G., Jerusalem F.  
J. Neurol. 1989, 236, 97.

265. Zuckerman L., Katalin S., Douben R.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1968, 129, 794.

266. Yamagami T. i wsp.  
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1975, 11, 273.

267. Yamagami T. i wsp.

Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1976, 14, 721.

268. Yamagami T., Akagami H., Toyama J.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1980, 2, 365.

269. Yamagami T. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, 1986, 5, 337.

270. Yamamura Y.  
Jpn. Circ. J. 1967, 31, 168.

271. Yamamura Y. i wsp.  
Sogo Rinsho, 1967, 16, 1564.

272. Yamamura Y.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1977, 1, 281.

273. Yazaki Y. i wsp.  
Red. Folkers K., Yamamura Y. W: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.  
Elsevier Science Publishers. Amsterdam, New York, Oxford, 1984, 4, 163.

274. Yuzuriha T. i wsp.  
Biochem. Biophys. Acta, 1983, 759, 286.