



Koenzim Q ve Hastalıklar ile İlişkisi

Serkan SAYINER^{1,2}, Görkem KISMALI³

1. Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Lefkoşa, KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ.
2. Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesi Tanı Laboratuvarı, Lefkoşa, KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ.
3. Ankara Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Veteriner Fakültesi, Ankara Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE.

| Geliş Tarihi/Received | Kabul Tarihi/Accepted | Yayın Tarihi/Published |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 02.02.2016 | 22.03.2016 | 31.10.2016 |

Öz: Koenzim Q (2-metil-5, 6 dimetoksi-1, 4-benzokinin, KoQ, Ubikinon, UQ) tüm hücrelerde ve membranlarda bulunan, başlıca mitokondriyal solunum zincirinde kilit rol oynayan ve hücre metabolizması için son derece önemli bir moleküldür. Koenzim Q, güçlü lipofilik bir antioksidan olarak lipoproteinleri ve hücre membranlarını korumaktadır. İlk zamanlar ağırlıklı olarak redoks fonksiyonu üzerinde koenzim Q ile ilgili çalışmalar yapılmış olup, son 20 yıldır farklı fonksiyonları da tespit edilmiştir. Bunlar arasında antioksidatif sistemdeki rolü, lenfosit ve monositler üzerindeki etkisi, endotelial fonksiyonu, hücre sinyali ve gen ifadesindeki rolü yer almakta ve bu fonksiyonları üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır. Koenzim Q düzeyleri yaşlanma ve hastalık durumlarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Günümüzde beşeri alanda gerek tanı, gerekse tedavi süreci konusunda ilişkili olduğu hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Koenzim Q ile en çok ilişkilendirilen hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıklar, dejeneratif kas hastalıkları, kemik hastalıkları, kanserler, diabetes mellitus ve nörodejeneratif hastalıklar (Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı) sayılabilir. Sağlık veya hastalık durumu ile koenzim Q'nun ilişkilendirilmesi önemlidir. Bu derlemede, koenzim Q'nun bilinen fonksiyonları ve hastalıkları ile olan ilişkisi ile ilgili güncel bilgiler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Hastalık, Koenzim Q.

Coenzyme Q and Relation with Diseases

Abstract: Coenzyme Q (2- methyl - 5, 6 dimethoxy- 1, 4 -benzoquinone, KoQ, Ubiquinone, UQ) is present in all cells and cellular membranes and plays a key role in the mitochondrial respiratory chain and a vital molecule for cellular metabolism. Coenzyme Q has strong lipophilic antioxidant properties which enables this coenzyme to protect lipoproteins and cellular membranes. The earliest studies mainly focused on the redox function of Coenzyme Q; however, for the last 20 years, various functions have now been identified. The latest research has investigated its various additional roles which include: the antioxidative system, effects on monocytes and lymphocytes, endothelial function, cell signalling and gene expression. Coenzyme Q levels vary depending on the age and diseases status of the organism. Its importance during disease diagnosis and in the treatment process has been highlighted. Coenzyme Q is mostly associated with diseases such as cardiovascular diseases, degenerative muscle diseases, bone diseases, cancer, diabetes and neurodegenerative diseases (Huntington's disease, Parkinson's disease, Alzheimer disease). It is therefore a very important parameter which is associated with an organism health or disease state. In this review, up-to-date data regarding the known functions of coenzyme Q and its connection with various diseases are presented.

Keywords: Antioxidative, Coenzyme Q, Disease.

GİRİŞ

Aerobik organizmalar olan basit yapıli bakteriler ile yüksek yapıli organizmalar olan bitki ve hayvanlarda, önemli metabolik rolleri olduğu tespit edilen lipitlerde çözünen benzokinonlardan oluşan bir grubun varlığı saptanmıştır. Bu kinonların oksidatif sistemde koenzimler gibi görev aldığı belirlenmiş ve bu nedenle Koenzim Q (KoQ) olarak isimlendirilmiştir (1). İlk olarak Festenstein ve ark. (2) tarafından izole ve karakterize edilmiş, daha sonra Crane ve ark. (3) tarafından mitokondriyal solunum zincirinin fonksiyonel bir üyesi olduğu bildirilmiştir. Koenzim Q, organizmadaki her bir hücrenin fonksiyonu için esansiyel bir moleküldür. Koenzim Q noksanlığında enerji üretimi gerçekleşemez, bu nedenle metabolik enerjinin üretiminde kilit rol oynar. Bunların yanında lipidlerde çözünen bir molekül olup membran yapısında yer alır, mitokondriyal membranda serbestçe hareket ederek elektron ve protonları çeşitli dehidrojenaz sistemlerinden kabul eder ve fosfolipid tabakasının korunması gibi görevlerle birlikte birçok fonksiyonu olduğu ortaya konulmuştur (4, 5).

KOENZİM Q' NUN YAPISI

Koenzim Q, 2,3-dimetoksi, 5-metil, 6-poliizopren parabenzokinondur ve ayrıca Ubikinon olarak da isimlendirilir. İndirgenmiş formuna ubikinol ($KoQH_2$), kısmen-indirgenmiş serbest radikal formuna semikinon (Ubisemikinon) ($KoQH\cdot$) denir. Koenzim Q içerdiği izopren sayısına göre farklı isimlendirilir (Tablo 1). İnsanlarda ve ratlarda, polizopren zinciri 10 adet izopren ünitesi içerdiğinden dolayı Koenzim Q_{10} (KoQ_{10}) ismini alır ve yapısında 50 karbon atomu bulunur. Ratlarda ayrıca polizopren zinciri 9 adet izopren ünitesi içeren formuda (Koenzim Q_9) bulunmaktadır. (4). Koenzim Q' nun özellikle indirgenmiş formu (Ubikinol) güçlü lipofilik bir antioksidandır (6). Yapısı itibarı ile kinon grubu KoQ' ya elektron taşıyıcısı görevini kazandırır, yüksek hidrofobik özelliğe sahip izopren yan zinciri ise KoQ' ya hücrelerin lipitten zengin bölgelerini kuşatmasına yardımcı olur (7).

KOENZİM Q' NUN FONKSİYONLARI

Koenzim Q' nun Mitokondriyal Solunum Zincirindeki Rolü (elektron transport sistemi): Koenzim Q, mitokondriyal elektron transport zincirinin esansiyel bileşenlerinden biridir ve primer olarak elektronların ve protonların iç mitokondriyal membranda transferinde görev alır. Koenzim Q ayrıca mitokondriyal iyonize kalsiyum düzenleyicisi ve redoks dengenin sağlanmasında görev alır (4, 8).

Plazma Membran Redoks Sistemindeki Rolü (ekstra-mitokondriyal elektron taşıyıcısı, plazma membranı, lizozom): Ökaryotik hücrelerin plazma membranları NADH oksidaz (NOX) içermektedir ve NOX'un fonksiyonu, hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolü ile ilişkilidir. Bunun yanında hücre dışı askorbatın redükte formda muhafazasında ve sitozolik NAD⁺/NADH oranının düzenlenmesinde de görev alır. Lizozomlarda, lizozomal lumen içine proton naklinde rol alan, NADH-bağımlı KoQ redüktaz bulunur (7, 9).

Koenzim Q' nun Antioksidan Fonksiyonu: Koenzim Q doğal olarak bulunan, lipidlerde çözünebilen önemli bir antioksidandır. Hücre membranlarındaki KoQ' nun büyük bir kısmı redükte formu ($KoQH_2$) şeklindedir ve membranalarda doymamış lipid zincirlerine yakın olarak bulunur. Bunun sebebi serbest radikal çöppülüşü yapmaktır (4, 10).

Lenfosit ve Monositler Üzerine Etkisi: İnsanlarda KoQ_{10} ' den zengin lenfositlerde, oksidatif DNA hasarının inhibe edildiği ve enzimatik aktivite ile onarımının arttığı gözlenmiştir (7).

Endotelial Fonksiyonu: İnsanlarda arterlerin endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açan kardiovasküler ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda KoQ_{10} uygulanması sonucu endotelial fonksiyonda önemli gelişme olduğu görülmüştür (7).

Hücre Sinyali ve Gen İfadesine Etkisi: Elektron transferi sırasında çeşitli membranalarda semikinon formunun oto-oksidasyonu hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşumunun primer temeli olabilir ve H_2O_2 gen ifadesini uyarmak için nükleer factor kappa B (NF κ B)

gibi transkripsiyon faktörlerini sırasıyla aktive eder. Hidrojen peroksit kalp kasında kalsiyum sinyalinin oluşumunda rol alması yanında reaktif oksijen türlerinin faktörü reseptörleri ya da membran iyon kanallarında tiyol gruplarının oksidasyonuna iştirak edebilir (4).

KOENZİM Q' NUN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Sağlıklı bireylerde KoQ tüm hücrelerde sentezlenir. Yaşlanma ve hastalıklara bağlı olarak kanda KoQ düzeyleri düşüş göstermektedir. Düşük KoQ seviyesi, dışarıdan verilen KoQ ile bazı dokularda normal seviyesine geri çıkabilmektedir (4, 7). Koenzim Q ile en çok ilişkilendirilen hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıklar, dejeneratif kas hastalıkları, kemik hastalıkları, kanserler, diabetes mellitus ve nörodejeneratif hastalıklar yer almaktadır (11-15).

Nörodejeneratif Hastalıklar ve Nörogelişimsel Bozukluklar: Hücre kültürü modellerinde yapılan çalışmada lipofilik antioksidan olan KoQ' nun, Alzheimer hastalığında görülen amiloid peptid oluşumunu, nekroz ve apoptozisi geciktirdiği ve hücrelerin proliferasyon yeteneğinin yenilendiği tespit edilmiştir (15).

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda KoQ₁₀' nin, artan oksidatif streste etkili olduğu düşünüldüğü, kas zayıflığı, atrofi ve spastisite ile karakterize amyotrofik lateral sklerozun (ALS) tedavisinde etkili olabileceği görülmüştür (16).

Huntington hastalığı (HD) psikiyatrik belirtiler, hareket bozuklukları ve ilerleyici demans ile karakterize kalıtsal nörodejeneratif bir bozukluktur. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda KoQ₁₀ uygulamalarının bu hastalıkta görülen beyin lezyon büyüklüğünü azalttığı belirlenmiştir (17).

Parkinson hastalığı (PD) titremeler, muskuler sertlik ve yavaş hareketler ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Parkinson hastalarında gerçekleştirilen KoQ uygulamalarından sonra bilişsel işlevlerin azalmasında gecikme ve nörokoruyucu etki görülmüştür (13, 18).

Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB), nörogelişimsel bir bozukluktur ve etiolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da oksidatif stres, beyin

mitokondriyal fonksiyon bozukluğu başta olmak üzere birçok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Otizmlilerde çocuklarda destekleyici KoQH₂ terapi uygulanmış, çalışma sonunda bu uygulamanın faydalı olabileceği ve tedavi takibinde KoQ₁₀' nin önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (19).

Kardiyovasküler Hastalıklar: Kalp, karaciğer ile birlikte yüksek konsantrasyonda KoQ içeren bir organdır. Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynar. İskemik Kalp Hastalığı ve düşük plazma KoQ₁₀ düzeyleri arasında ilişki bulunmaktadır (20). İnsanlar ve hayvanlarda kalp yetmezliği ile hipertansiyon hastalarının tedavi sürecinde tek başına veya terapötik ilaçlar ile birlikte KoQ₁₀ takviyesi yapılmasının yararlı etkileri olduğu görülmüştür (21, 22).

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) hastalarda KoQ uygulamasının mitokondriyal fonksiyonu geliştirerek hastalık sürecine olumlu etki edeceği ileri sürülmüştür (15).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı, kronik hemodiyaliz hastalarında mortalitenin önemli bir nedenidir. Plazma KoQ₁₀ seviyelerindeki anormal değişimlerin, hemodiyaliz hastalarında endotelial disfonksiyonun gelişimine olanak sağlayabileceği ve subklinik kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (23).

Kanser: Hepatosellüler karsinoma, günümüzde en çok karşılaşılan kanser tiplerinden biridir ve vücutta şekillenen reaktif oksijen ve azot türleri ile mücadelede vücut tarafından üretilen antioksidanlar yeterli olamamaktadır. Ratlarda yapılan bir çalışmada deneysel olarak hepatosellüler karsinoma oluşturularak KoQ₁₀ uygulaması yapılmış ve serum oksidatif parametrelerinin ve karaciğerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucunda, KoQ₁₀ uygulamasının hepatosellüler karsinoma üzerine önemli terapötik etkisi olduğu tespit edilmiştir (24).

Meme, akciğer ve pankreas kanseri bulunan hastalarda plazma KoQ düzeylerinin anormal derecede düşük olduğu bulunmuştur. Melanomalı hastalarda plazma KoQ₁₀ düzeylerinin metastazın önceden belirlenmesinde kullanılabileceği ve

melanomanın ilerleme riskini tahminde güçlü bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (25).

Karaciğer Hastalıkları: Akut hepatik hasar oluşturulan ratlarda lipid peroksidasyonunun arttığı, serum aspartat amino transferaz (AST) ve katalaz aktivitesi ile TNF-alfa (tümör nekroz faktör) ve NOX değerlerinin düştüğü tespit edilmiştir. Koenzim Q₁₀ uygulamasının akut hepatotoksisite üzerine koruyucu etkisi olduğu ve karaciğerlerin histokimyasal incelenmesinde iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (26).

Kas Hastalıkları ve Egzersiz: Yaygın kronik vücut ağrıları ve halsizlik ile kendini gösteren ve yorgunluk, isteksizlik, uyku bozukluğu ve sabah yorgun uyanma, baş ağrısı ve depresyon gibi belirtiler görülen fibromiyalji hastalarından elde edilen farklı hücre modellerinde KoQ eksikliği belirlenmiş ve KoQ takviyesinin olumlu etki edebileceği ileri sürülmüştür (27).

Sporcularda ağır egzersizler kaslarda serbest radikal artması ve inflamatuvar sinyaller ile ilişkili olarak hasara neden olmaktadır. Özellikle ağır ve yorucu egzersizler sırasında KoQ'in takviye olarak alınmasının oksidatif stresi azaltacağı, inflamatuvar sinyalleri hafiflettiği ve buna müteakip kas hasarını azaltabileceği saptanmıştır (28).

Safkan yarış atlarında yapılan bir çalışmada, KoQ₁₀ takviyesi almış ve yüksek tempolu egzersiz yapmış atlarda plazma KoQ₁₀ düzeyleri düşük oranda azalmış ve takviye edilen miktarın egzersiz sırasında tüketilmesi ile bunu desteklediği görülmüştür. Elde edilen bulgular KoQ₁₀' in kullanımının atların fiziksel performansı ve sağlığına önemli etkisi olacağı belirtilmiştir (29).

Endokrinolojik Rahatsızlıklar: Tiroid, gonadal ve adrenal hormonların, KoQ ile ortak biyosentez geçitleri nedeniyle etkileşimler bulunmaktadır. Hem hipertiroidi hem de hipotiroidi durumlarında oksidatif stres artmakta ve plazma KoQ düzeyleri etkilenmektedir (6).

Diabetes mellitus'ta oksidatif stresin artması endotelial hücre fonksiyonu bozulmasına neden olur ve süperoksit ile peroksi-nitrit gibi serbest radikallerin üretimi şekillenir. Deneysel olarak

diyabet oluşturulmuş ratlarda; oksidatif stresin arttığı, KoQ düzeylerinin ise kanda arttığı, kalp ve karaciğer mitokondrilerinde azaldığı saptanmıştır (11). İnsanlardaki gebelik olgularının %1-10'unda glikoz intoleransına bağlı olarak gelişen Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) vakalarında yapılan bir çalışmada geç gebelik döneminde (3. trimester) artan oksidatif strese bağlı olarak plazma KoQ₁₀ düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir (30).

Diş ve Kemik Hastalıkları: Kortikosteroid uygulaması sonrası kalça eklemine disfonksiyonuna neden olan Caput femoris osteonekrozun (ONFH) engellenmesi için antioksidan ajanlar kullanılmaktadır. Ratlarda steroid ile indüklenmiş ONFH'in engellenmesine yönelik KoQ₁₀ kullanılan bir çalışmada, bu maddenin oksidatif stres belirteçleri üzerindeki olumlu etkisine bağlı olarak ONFH insidensinin daha düşük olduğu görülmüştür (14).

Periodontal hastalıklarda, patojenlerin indüklemesi ile aşırı olarak üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) inflamatuvar yanıtın oluşmasını aracılık eder ve kollajen ve periodontal hücrelerde yıkımlanmaya neden olur. Periodontal hastalıklı kişilerde, topikal veya sistemik KoQ₁₀' nin tek başına veya diğer antioksidan ajanlarla birlikte uygulanmasının inflamasyonun baskılanmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir (31). Ratlarda yapılan bir çalışmada, diş çekimi sonrası KoQ₁₀'nin yara iyileşmesi üzerine etkisi incelenmiş ve topikal KoQ₁₀ uygulamasının alveolar cebin üst bölgesinde yumuşak doku iyileşmesine katkı sağladığı görülmüştür (32).

Göz Hastalıkları: Yaş ile birlikte retinada KoQ düzeylerinin yaklaşık olarak % 40 oranında düştüğü bildirilmiştir. Bu düşüşün retinada antioksidan faaliyetlerin azalmasına ve ATP sentez oranının düşmesine neden olabileceği ve bunun da makuler dejenerasyonun ilerlemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (33).

Retinal iskemik hasar ve glokom akut olarak intraoküler basınç artışına ve dolayısı ile oksidatif strese neden olarak mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkili retinal nöronal-dejenerasyonuna neden olan patofizyolojik mekanizmaları tetikler. Fare modellerinde yapılan bir çalışmada KoQ₁₀' nin

ganglion hücrelerin hayatta kalmalarını desteklediği, dolayısı ile iskemik retinal hasar ve glokomda da terapötik ajan olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (34). Sığır gözünde yapılan bir çalışmada da retinal fonksiyonun KoQ₁₀ konsantrasyonlarındaki değişime karşı hassas olabileceği dolayısıyla retinal hastalıklar ile KoQ₁₀ seviyeleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (35).

Fertilite Üzerine Etkisi: Oksidatif stres, antioksidan kapasitenin azalması ve spermin zayıflamış mitokondriyal fonksiyonu erkeklerde infertilite oluşmasında rol oynar. Bu olgularda KoQ₁₀ takviyesinin oksidatif stresi düşürdüğü ve sperma fonksiyonunu geliştirdiği belirtilmiştir. Koenzim Q₁₀'nin kan plazması ve seminal sıvıdaki konsantrasyonu, erkeklerde infertilite tanı ve tedavi takibinde önemli bir metabolik belirteç olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (36, 37).

Yaşlanma: Yaşlanmanın mitokondriyal teorisine göre mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) ROS' lar nedeniyle uğradığı somatik mutasyonları, solunum zincirinde görev alan polipeptitlerin hatalı kodlanmasını indüklemektedir. Bu da elektron transferinde düşüş, enerji azalması, hücre yaşlılık ve ölüme neden olmaktadır. Memelilerde yaşlılıkla birlikte KoQ ve redüktazların aktivitelerinde azalma meydana gelir (38, 39).

Koenzim Q plazma membranının stabilitesine katkıda bulunur. Koenzim Q düzeyleri yaşlanma ve yaşlı insulin bağımlı olmayan diabetes mellitus hastalarında düşmekte ve bunun da plazma membran redoks sistemindeki elektron transferinin zayıflaması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (39).

Diğer: Ağız kuruması gibi durumlarda oral olarak KoQ₁₀ uygulamasının, ATP üretimini artırmak ve oksidatif stres nedeniyle hasara uğramış bezler üzerine antioksidan etki göstermek suretiyle, tükürük bezlerinin sekresyon fonksiyonunu geliştirdiği belirtilmiştir (40).

SONUÇ

Tüm hücrelerde ve membranlarda bulunan, mitokondriyal solunum zincirinin bir üyesi olan KoQ, hücre metabolizması için son derece önemli fonksiyonlara sahip olup, membran yapısının ve

fosfolipid tabakasının korunmasında olduğu gibi antioksidan etkisi olan bir moleküldür. Kardiyovasküler hastalıklar, dejeneratif kas hastalıkları, kanserler, diabetes mellitus ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok patofizyolojik olayda KoQ düzeyleri değişiklik göstermekte ve bu durumun sağlık veya hastalık ile ilişkilendirilmesi önem arz etmektedir. Geçmişteki ve günümüzdeki çalışmalar daha çok insanlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Veteriner hekimliği alanında ise sınırlı düzeyde çalışmalar yapıldığından, bu alanda yeni çalışmaların yapılması gereklilik göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Crane FL., 1964. The Coenzyme Q Group (Ubiquinones). Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids, 7, 267-289.
2. Festenstein GN., Heaton FW., Lowe JS., Morton RA., 1955. A constituent of the unsaponifiable portion of animal tissue lipids (λ_{max} . m μ .), Biochemical Journal, 1955, 59, 558-566.
3. Crane FL., Hatefi Y., Lester RL., Widmer C., 1957. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. Biochimica et Biophysica Acta, 25, 220-221. Alınmıştır: Turunen M., Olsson J., Dallner G., 2004. Metabolism and function of coenzyme Q. Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes, 1660, 171-199.
4. Crane FL., 2001. Biochemical Functions of Coenzyme Q10. The Journal of American College Nutrition, 20, 591-598.
5. Singh D., Jain V., Saraf S., Saraf S., 2002. Coenzyme Q10: A review. Ancient Science of Life, 22, 49-55.
6. Mancini A., Festa R., Raimondo S., Pontecorvi A., Littarru GP., 2011. Hormonal influence on coenzyme Q (10) levels in blood plasma. International Journal of Molecular Sciences, 12, 9216-9225.
7. Turunen M., Olsson J., Dallner G., 2004. Metabolism and function of coenzyme Q. Biochimica et Biophysica Acta, 1660, 171-199.
8. Bogeski I., Gulaboski R., Kappl R., Mirceski V., Stefova M., Petreska J., Hoth M., 2011. Calcium binding and transport by coenzyme Q. Journal of

- American Chemical Society, 133, 9293-9303.
9. Navas P., Villalba JM., Lenaz G., 2005. Coenzyme Q-dependent functions of plasma membrane in the aging process. *Age*, 27, 139-146.
 10. Bentinger M., Brismar K., Dallner G., 2007. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion*, Suppl 7, 41-50.
 11. Kucharska J., Braunova Z., Ulicna O., Zlatos L., Gvozdjakova A., 2000. Deficit of coenzyme Q in heart and liver mitochondria of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Physiological Research*, 49, 411-418.
 12. Brea-Calvo G., Rodriguez-Hernandez A., Fernandez-Ayala DJM., Navas P., Sanchez-Alcazar JA., 2006. Chemotherapy induces an increase in coenzyme Q10 levels in cancer cell lines. *Free Radical Biology & Medicine*, 40, 1293-1302.
 13. Duran-Prado M., Frontinan J., Santiago-Mora R., Peinado JR., Parrado-Fernandez C., Gomez-Almagro MV., Moreno M., Lopez-Dominguez JA., Villalba JM., Alcain FJ., 2014. Coenzyme Q10 protects human endothelial cells from β -amyloid uptake and oxidative stress-induced injury. *PLoS One*, 9, e109223.
 14. Kömürçü E., Oktay M., Kaymaz B., Hatay Gölge U., Göksel F., Nusran G., 2014. Preventive effects of coenzyme Q10 (CoQ10) on steroid-induced osteonecrosis in rats. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 48, 217-222.
 15. Sharp J., Farha S., Park MM., Comhair SA., Lundgrin EL., Tang WH., Bongard RD., Merker MP., Erzurum SC., 2014. Coenzyme Q supplementation in pulmonary arterial hypertension. *Redox Biology*, 2, 884-891.
 16. Galpern WR., Cudkowicz ME., 2007. Coenzyme Q treatment of neurodegenerative diseases of aging. *Mitochondrion*, Suppl 7, 146-153.
 17. Kasparova S., Sumbalova Z., Bystricky P., Kucharska J., Liptaj T., Mlynarik V., Gvozdjakova A., 2006. Effect of coenzyme Q10 and vitamin E on brain energy metabolism in the animal model of Huntington's disease. *Neurochemistry International*, 48, 93-99.
 18. Li Z., Wang P., Yu Z., Cong Y., Sun H., Zhang J., Zhang J., Sun C., Zhang Y., Ju X., 2015. The effect of creatine and coenzyme q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *European Neurology*, 73, 205-211.
 19. Gvozdjakova A., Kucharska J., Ostatnikova D., Babinska K., Nakladal D., Crane FL., 2014. Ubiquinol improves symptoms in children with autism. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 798957.
 20. Yalcin A., Kilinc E., Sagcan A., Kultursay H., 2004. Coenzyme Q10 concentrations in coronary artery disease. *Clinical Biochemistry*, 37, 706-709.
 21. McCarty MF., 1999. Coenzyme Q versus hypertension: does CoQ decrease endothelial superoxide generation? *Medical Hypotheses*, 53, 300-304.
 22. Pepe S., Marasco SF., Haas SJ., Sheeran FL., Krum H., Rosenfeldt FL., 2007. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. *Mitochondrion*, 7S, 154-167.
 23. Macunluoglu B., Kaya Y., Atakan A., Ari E., Kaspar C., Demir H., Alp HH., Ascioglu E., Kedrah AE., 2013. Serum coenzyme Q10 levels are associated with coronary flow reserve in hemodialysis patients. *Hemodialysis International*, 17, 339-345.
 24. Fouad AA., Al-Mulhim AS., Jresat I., 2013. Therapeutic effect of coenzyme Q10 against experimentally-induced hepatocellular carcinoma in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 35, 100-108.
 25. Rusciani L., Proietti I., Rusciani A., Paradisi A., Sbordoni G., Alfano C., Panunzi S., De Gaetano A., Lippa S., 2006. Low plasma coenzyme Q10 levels as an independent prognostic factor for melanoma progression. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54, 234-241.
 26. Fouad AA., Jresat I., 2012. Hepatoprotective effect of coenzyme Q10 in rats with acetaminophen toxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 33, 158-167.
 27. Cordero MD., Santos-Garcia R., Bermejo-Jover D., Sanchez-Dominguez B., Jaramillo-Santos MR., Bullon P., 2012. Coenzyme Q10 in salivary cells correlate with blood cells in Fibromyalgia:

- improvement in clinical and biochemical parameter after oral treatment. *Clinical Biochemistry*, 45, 509-511.
28. Diaz-Castro J., Guisado R., Kajarabille N., Garcia C., Guisado IM., de Teresa C., Ochoa JJ., 2012. Coenzyme Q (10) supplementation ameliorates inflammatory signaling and oxidative stress associated with strenuous exercise. *European Journal of Nutrition*, 51, 791-799.
29. Sinatra ST., Jankowitz SN., Chopra RK., Bhagavan HN., 2014. Plasma coenzyme Q10 and tocopherols in thoroughbred race horses: Effect of coenzyme Q10 supplementation and exercise. *Journal of Equine Veterinary Sciences*, 34, 265-269.
30. Giannubilo SR., Tiano L., Cecchi S., Principi F., Tranquilli AL., Littarru GP., 2011. Plasma coenzyme Q10 is increased during gestational diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94, 230-235.
31. Chatterjee A., Kandwal A., Singh N., Singh A., 2012. Evaluation of Co-Q10 anti-gingivitis effect on plaque induced gingivitis: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16, 539-542.
32. Yoneda T., Tomofuji T., Kawabata Y., Ekuni D., Azuma T., Kataoka K., Kunitomo M., Morita M., 2014. Application of coenzyme Q10 for accelerating soft tissue wound healing after tooth extraction in rats. *Nutrients*, 6, 5756-5769.
33. Qu J., Kaufman Y., Washington I., 2009. Coenzyme Q10 in the human retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50, 1814-1818.
34. Lee D., Shim MS., Kim KY., Noh YH., Kim H., Kim SY., Weinreb RN., Ju WK., 2014. Coenzyme Q10 inhibits glutamate excitotoxicity and oxidative stress-mediated mitochondrial alteration in a mouse model of glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55, 993-1005.
35. Qu J., Ma L., Washington I., 2011. Retinal coenzyme Q in the bovine eye. *Biofactors*, 37, 393-398.
36. Gvozdjakova A., Kucharska J., Dubravicky J., Mojto V., Singh RB., 2015. Coenzyme Q₁₀, α -tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility. *Disease Markers*, 2015, 827941.
37. Tirabassi G., Vignini A., Tiano L., Buldreghini E., Bruge F., Silvestri S., Orlando P., D'Aniello A., Mazzanti L., Lenzi A., Balercia G., 2015. Protective effects of coenzyme Q10 and aspartic acid on oxidative stress and DNA damage in subjects affected by idiopathic asthenozoospermia. *Endocrine*, 49, 549-552.
38. Kismali G., 2009. Effects of coenzyme Q10 on blood biochemistry in rats. *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine Kafkas University*, 15, 191-194.
39. Navas P., Villalba JM., Cabo R., 2007. The importance of plasma membrane coenzyme Q in aging and stress responses. *Mitochondrion*, 7S, 34-40.
40. Ryo K., Ito A., Takatori R., Tai Y., Arikawa K., Seido T., Yamada T., Shinpo K., Tamaki Y., Fujii K., Yamamoto Y., Saito I., 2011. Effects of coenzyme Q10 on salivary secretion. *Clinical Biochemistry*, 44, 669-674.