

Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция в патогенезе болезни Дауна

С.Н. Ставцева, Е.А. Николаева, В.С. Сухоруков

Орловский медицинский институт; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Down's disease

Stavtseva S.N., Nikolaeva E.A., V.S. Sukhorukov

Medical Institute, Orel State University; Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Синдром Дауна — одно из самых распространенных наследственных заболеваний. Согласно исследованиям последних лет, в основе болезни лежит эффект дозы генов и дисбаланс генной экспрессии. Представлен обзор сведений литературы, указывающих на наличие при синдроме Дауна окислительного стресса, который ведет к окислительному повреждению и дисфункции митохондриальной ДНК и, по-видимому, определяет тяжесть нейродегенеративных нарушений. Обсуждается роль коэнзима Q_{10} в биоэнергетическом метаболизме и возможность его применения для коррекции метаболических и психоневрологических расстройств у детей с синдромом Дауна.

Ключевые слова: дети, синдром Дауна, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, коэнзим Q_{10} , лечение.

Down's syndrome is one of the most common genetic diseases. Recent studies have indicated that gene dosage effects and imbalance of gene expression underlie the disease. There is a review of the data available in the literature that in Down's syndrome there is oxidative stress that gives rise to oxidative injury and mitochondrial DNA dysfunction and seemingly determines the severity of neurodegenerative disorders. The role of coenzyme Q_{10} in bioenergy metabolism and the possibility of its use to correct metabolic and psychoneurological disorders in children with Down's syndrome are discussed.

Key words: children, Down's syndrome, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, coenzyme Q_{10} , treatment.

Синдром Дауна является одним из самых распространенных наследственных заболеваний. Примерно 1 ребенок из 700 появляется на свет с синдромом Дауна, ежегодно в России таких детей рождается около 2500 [1, 2]. Среди больных олигофренией синдром Дауна является самой распространенной формой и составляет 10% [3]. Несмотря на внедрение во многих странах мира программ по пренатальной диагностике (ультразвуковой и биохимический скрининг, инвазивная цитогенетическая диагностика), его частота в популяции не уменьшается. В настоящее время многими семьями рождение «особенного» ребенка не воспринимается как трагедия. Общество располагает рядом возможностей, позволяющих не только своевременно выявить, но и осуществить коррекцию отклонений здоровья таких детей, улучшить качество и увеличи-

вать продолжительность жизни, обеспечить социализацию [4]. В связи с этим, несомненно, актуальны исследования, направленные на изучение звеньев патогенеза болезни Дауна и коррекцию выявленных нарушений.

Клинические проявления болезни Дауна хорошо известны — прежде всего, умственная отсталость, диффузная мышечная гипотония, малые аномалии развития, диспропорциональное телосложение и др. [1, 2]. У детей часто выявляются врожденные пороки (сердца, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы), лимфопролиферативные заболевания, эндокринные расстройства (гипотиреоз, сахарный диабет 2-го типа, ожирение), нарушение зрения и слуха и др. При изучении обширной информации о длительной динамике постнатального развития больных с синдромом Дауна обращает внимание феномен преждевременного старения организма этих пациентов, раннее появление у них возрастзависимых состояний (катаракта, сахарный диабет 2-го типа, болезнь Альцгеймера, поседение волос, климакс, атероматоз). Причем болезнь Альцгеймера диагностируется у большинства пациентов с трисомией хромосомы 21 — более чем у 70% в возрасте 60 лет (в общей популяции болезнь Альцгеймера в данном возрасте встречается не более чем у 10% лиц), у 10% первые клинические признаки обнаруживают уже в возрасте 30—39 лет [5—9].

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:39–43

Адрес для корреспонденции: Ставцева Светлана Николаевна — асс. каф. педиатрии с курсом детской хирургии Орловского медицинского института, врач-генетик Детской областной клинической больницы им. З.И. Круглой

302019 Орел, ул. Октябрьская, 4

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл.н.с. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии того же института

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Дисбаланс экспрессии генов при трисомии хромосомы 21

Молекулярная основа нарушений, развивающихся при болезни Дауна, — эффект дозы генов и дисбаланс генной экспрессии [10, 11]. Хромосома 21 содержит более 500 генов, многие из которых не изучены, их функция остается неизвестной. Установлено наличие на этой хромосоме генов, кодирующих факторы или регуляторы транскрипции, субъединицы К- и Са-каналов, процессинг белков и РНК, факторы обмена амилоида, клеточную адгезию, митохондриальную функцию, окислительно-восстановительные реакции и др. [12, 13]. Высказано предположение, что критическим регионом (DSCR), отвечающим за большинство характерных проявлений болезни Дауна, служит участок размером около 5 Mb, расположенный на длинном плече хромосомы 21 [14, 15]. Однако ряд авторов не поддерживает эту точку зрения, считая, что многообразие клинической симптоматики при болезни Дауна не следует связывать с трисомией одного участка хромосомы 21 и отдельных генов [6, 12].

В последние годы особое значение в патогенезе клинических расстройств при болезни Дауна придается окислительному стрессу и митохондриальной дисфункции [11]. По-видимому, указанные нарушения имеют комплексный генез. Установлено, что на хромосоме 21 расположены гены, кодирующие белки и ферменты, участвующие в окислительно-восстановительных процессах, генерации энергии в митохондриях, продукции и утилизации реактивных форм кислорода, в том числе [13]: супероксиддисмутаза 1 (SOD1); карбонилредуктазы 1 и 3 (CBR1, CBR3); митохондриальные рибосомальные протеины S6 и 39 (MRPS6, MRPL39); субъединицы О и F6 митохондриальной АТФ-синтазы (ATP5O, ATP5J); флавопротеин 3 НАДН-убихинон оксидоредуктазы (NDUFB3).

Окислительный стресс при трисомии хромосомы 21

О повышении активности супероксиддисмутаза (приблизительно на 50% выше нормы) во многих тканях (коре головного мозга, форменных элементах крови и др.) пациентов и плодов с трисомией хромосомы 21 известно достаточно давно [16–18]. В норме супероксиддисмутаза является протективным ферментом, защищающим клетку от действия активных форм кислорода путем перевода этих соединений в молекулярный кислород и перекись водорода. Последняя трансформируется в воду каталазой, утилизируется глутатионпероксидазой и другими пероксидазами. В то же время продемонстрировано, что суперэкспрессия супероксиддисмутаза дает обратный эффект, вызывая окислительное повреждение клеточных мембран [19, 20].

При болезни Дауна повышенная экспрессия супероксиддисмутаза не сопровождается адекватным повышением активности ферментов, обеспечивающих нейтрализацию перекиси водорода и супероксид-

ного радикала. Это ведет к перекисидации липидов, нарушению свойств биологических мембран с изменением их проницаемости, вязкости, мембранного потенциала и др. О наличии у больных системного прооксидантного статуса свидетельствуют результаты многих исследований, установивших в клетках пациентов с болезнью Дауна высокую активность супероксиддисмутаза при отсутствии повышения (или незначительном повышении) активности каталазы, глутатионпероксидазы, снижении содержания глутатиона, повышенном уровне образования супероксидного радикала, окисления белков и перекисидации липидов. Важно, что указанные нарушения обнаружены и у плодов с трисомией хромосомы 21 [8, 11, 18, 19, 21–27].

В эксперименте на животных показано, что при повышенной экспрессии супероксиддисмутаза происходит деструкция митохондрий, их вздутие, вакуолизация, что ведет к нарушению обучения и памяти [8]. В ткани мозга плодов с болезнью Дауна были выявлены изменения фосфолипидов — окислительная деградация, полимеризация, накопление липофусцина [18].

Митохондриальная дисфункция и энергетическая недостаточность при болезни Дауна

Митохондрии представляют собой клеточные органеллы, выполняющие важные функции: снабжение клетки энергией в форме АТФ, генерация и регулирование реактивных форм кислорода, регулирование ионов кальция в цитоплазме, инициация апоптоза [11, 28, 29]. Нарушения функции этих органелл играют ведущую роль в происхождении и клинических проявлениях митохондриальных заболеваний, обусловленных мутациями генов митохондриальной или ядерной ДНК, кодирующих энергетический метаболизм. В то же время установлено, что дисфункция митохондрий и накопление в тканях митохондриальных мутаций вносят существенный вклад в процессы старения, а также в патогенез ряда заболеваний, характеризующихся нейродегенерацией, в частности, болезни Альцгеймера [30, 31]. Мутации ведут к усиленной генерации свободных радикалов, снижению уровня АТФ и энергетической недостаточности клеток.

О митохондриальной дисфункции, ультраструктурных и биохимических аномалиях митохондрий при болезни Дауна свидетельствуют исследования ряда авторов [21, 26]. Был показан дефицит митохондриальных ферментов (моноаминоксидазы, аконитазы, цитохром-оксидазы, изоцитратдегидрогеназы) в коре головного мозга и форменных элементах крови при данном заболевании [11, 32], продемонстрировано накопление мутаций митохондриальной ДНК в нейрональной ткани плодов с трисомией хромосомы 21 [33]. В лимфоцитах больных детей выявлено нарушение основных свойств клеточных мембран, в частности потеря мембранного потенциала [34] и достоверное снижение

уровня клеточного дыхания [35]. Показано, что в фибробластах при болезни Дауна нарушена способность к репарации окислительного повреждения митохондриальной ДНК [36]. По результатам исследований ткани мозга, фибробластов, амниоцитов при болезни Дауна сообщается о снижении активности комплексов I, IV, V дыхательной цепи и митохондриального фактора транскрипции [11].

Таким образом, в литературе обсуждается вопрос наличия окислительного стресса при болезни Дауна, который ведет к окислительному повреждению и дисфункции митохондриальной ДНК. Это состояние предрасполагает к накоплению митохондриальных мутаций, особенно в условиях нарушенной репарации ДНК. Формирующийся тканевый энергодифицит, по-видимому, лежит в основе нейродегенерации, преждевременных сенильных изменений. Раннему возникновению болезни Альцгеймера или Альцгеймероподобных нарушений, вероятно, способствует суперэкспрессия локализованных на хромосоме 21 генов *APP* и *BACE2*, кодирующих факторы амилоидогенеза.

Показатели коэнзима Q_{10} при болезни Дауна

При проведении масштабных биохимических исследований не удалось установить каких-либо специфических и постоянно обнаруживаемых метаболических расстройств у детей с болезнью Дауна [2]. По данным некоторых авторов, у больных нередко отмечается повышение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, что может сочетаться с ожирением пациентов [37, 38]. По мнению ряда исследователей, в связи с наличием окислительного стресса и энергетического дефицита при болезни Дауна следует обратить внимание на показатели коэнзима Q_{10} , который играет важную роль в биоэнергетическом метаболизме [39, 40].

Коэнзим Q_{10} — биологически активное, жирорастворимое соединение, входит в состав биологических мембран и служит компонентом электронно-транспортной цепи. В окисленной форме (убихинон) он выполняет роль переносчика электронов от комплексов I и II к комплексу III и определяет интенсивность функционирования первого звена фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий, которое нарушается в условиях гипоксии, сердечной недостаточности, при других патологических состояниях. Выступая в роли переносчика электронов в клеточной дыхательной цепи, убихинон увеличивает уровень АТФ в клетке [41—43].

Восстановленная форма коэнзима Q_{10} (убихинол) является антиоксидантом, оказывает прямое протективное действие на биологические мембраны, регулирует их физико-химические свойства и проницаемость, предупреждает окислительное повреждение ДНК, обеспечивает восстановление активности другого мощного антиоксиданта — токоферола, инги-

бирует пероксидацию липопротеидов плазмы крови, в соединении с которыми он циркулирует в крови [44—46]. Таким образом, эндогенный коэнзим Q_{10} является не только важным кофактором дыхательной цепи митохондрий, но также антиоксидантом, биомаркером системного оксидативного состояния, регулятором апоптоза. С этими свойствами связано его антигипоксическое действие. В условиях гипоксии его защитный эффект обусловлен ключевой ролью редокс-компонента между НАДН⁺ и комплексом цитохромов C [44, 47, 48].

В организме млекопитающих коэнзим Q_{10} содержится в сердечной и скелетной мышцах (наибольшее количество), в плазме крови. При старении содержание коэнзима Q_{10} понижается. По-видимому, это связано с торможением энергообразования в результате накопления мутаций ДНК митохондрий, что, в свою очередь, стимулирует образование свободных радикалов [49]. Кроме того, снижение содержания коэнзима Q_{10} обнаруживают при болезнях Паркинсона, Альцгеймера, атеросклерозе, сердечно-сосудистой и онкологической патологии, сахарном диабете. Низкий уровень может быть следствием приема ряда лекарственных препаратов, в частности, статинов. Имеются сообщения о снижении содержания коэнзима Q_{10} в крови и тканях при некоторых наследственных заболеваниях — атаксии Фридрейха, мышечных дистрофиях, митохондриальных заболеваниях, мевалоновой ацидурии и др. Известны формы первичного дефицита коэнзима Q_{10} вследствие генетически детерминированных дефектов его биосинтеза — мутации генов *PDS1*, *CoQ2*, *CABC1* и др. [50].

Противоречивы сведения относительно детей. По некоторым данным, у детей в возрасте до 6 лет показатель убихинона в крови выше, чем у школьников. Другие авторы демонстрируют низкий уровень этого соединения у детей первых месяцев жизни [51].

В отдельных работах приводятся сведения о содержании коэнзима Q_{10} в крови и тканях у пациентов с болезнью Дауна. L. Tiano и соавт. (2008) выявили значительное снижение его уровня в лимфоцитах и тромбоцитах при нормальных показателях в крови [40]. По данным M. Miles и соавт. (2007), в плазме крови 14 детей с трисомией хромосомы 21 был значительно повышен уровень окисленной формы коэнзима, что подтверждает прооксидантное состояние [39].

Коррекция окислительного статуса и митохондриальной дисфункции при болезни Дауна

На основании выявления прооксидантного статуса, по-видимому, играющего ключевую роль в патогенезе нейродегенеративных нарушений при болезни Дауна, было предложено ввести в комплекс лечения пациентов антиоксиданты, витамины, микроэлементы. Подчеркивается, что даже при нормальном уровне этих соединений в крови

может иметь место функциональный дефицит, обусловленный повышенной потребностью [9, 52, 53]. Однако не установлено убедительного благоприятного эффекта назначения токоферола, фолатов, аскорбиновой и липоевой кислот в отношении нейropsychологического состояния больных, хотя на экспериментальной модели показано улучшение окислительного статуса и когнитивных функций после применения токоферола [54, 55].

В то же время выявлено [39, 56, 57] положительное действие коэнзима Q_{10} , применение которого привело к снижению показателей окислительного стресса и модуляции репарации ДНК у пациентов с болезнью Дауна. Благоприятная динамика заключалась в увеличении соотношения восстановленной и окисленной форм убихинона, снижении процента клеток с высоким уровнем окисленных нуклеотидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышев В.Н. Медицинская цитогенетика. М: Медпрактика-М 2006; 300. (Vorsanova S.G., YUrov YU.B., CHernyshev V.N. Medical cytogenetics. Moscow: Medpraktika-M 2006; 300.)
2. Синдром Дауна. Медико-генетический и социально-психологический портрет. Под ред. Ю.И. Барашнева. М: Триада-X 2007; 22, 24, 50—51. (Down syndrome. Genetical and socio-psychological portrait. Editor Y.I. Barashnev. Moscow: Triad-X 2007; 22, 24, 50—51.)
3. Вахарловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. Генетика в практике педиатра. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: ООО «Феникс» 2009; 88.
4. Цветков В.О., Новолодская Н.А., Суравешкина Н.В. и др. Интегрированный подход к социализации семей с детьми с синдромом Дауна. Детская и подростковая реабилитация 2010; 2: 16—21. (Tsvetkov V.O., Novolodskaya N.A., Suraveshkina N.V. et al. An integrated approach to the socialization of families with children with Down syndrome. Rehabilitation of children and young people, 2010; 2: 16—21.)
5. Zigman W.B., Lott I.T. Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2007; 13: 3: 237—246.
6. Wiseman F.K., Alford K.A., Tybulewicz V.L., Fisher E.M. Down syndrome: recent progress and future prospects. Hum Mol Genet 2009; 18: R75—R83.
7. Чубарова А.И., Семенова Н.А., Катюхина А.В. Медицинское сопровождение взрослых с синдромом Дауна. Синдром Дауна XXI век, 2011; 1: 6: 11—15. (Chubarova A.I., Semenova N.A., Katyuhina A.V. Medical follow-up of adults with Down syndrome. Down syndrome XXI century, 2011; 1: 6: 11—15.)
8. Perluigi M., Butterfield D.A. Oxidative Stress and Down Syndrome: A Route toward Alzheimer-Like Dementia. Curr Gerontol Geriatr Res 2012; 2012: 724904. doi: 10.1155/2012/724904.
9. Zis P., Dickinson M., Shende S. et al. Oxidative stress and memory decline in adults with Down syndrome: longitudinal study. J Alzheimers Dis 2012; 31: 2: 277—283.
10. Pritchard M.A., Kola I. The "gene dosage effect" hypothesis versus the "amplified developmental instability" hypothesis in Down syndrome. J Neural Transm Suppl 1999; 57: 293—303.
11. Coskun P.E., Busciglio J. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Down's Syndrome: Relevance to Aging and Dementia. Curr Gerontol Geriatr Res 2012; 2012: 383170. doi: 10.1155/2012/383170
12. Gardiner K.J. Molecular basis of pharmacotherapies for cognition in Down syndrome. Trends Pharmacol Sci 2010; 31: 66.
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim.org/entry/190685>
14. Korbel J.O., Tirosh-Wagner T., Urban A.E., et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 12031—12036.
15. van Bon B., Hoischen A., Hehir-Kwa J. et al. Intragenic deletion in DYRK1A leads to mental retardation and primary microcephaly. Clin Genet 2011; 79: 296—299.
16. Hsia D., Nadler H., Shih L. Biochemical changes in chromosomal abnormalities. Ann NY Acad Sci 1968; 171: 526—536.
17. Feaster W.W., Kwok L.W., Epstein C.J. Dosage effects for superoxide dismutase-1 in nucleated cells aneuploid for chromosome 21. Am J Hum Genet 1977; 29: 6: 563—570.
18. Antila E., Westermarck T. On the etiopathogenesis and therapy of Down syndrome. Int J Dev Biol 1989; 33: 1: 183—188.
19. Midorikawa K., Kawanishi S. Superoxide dismutases enhance H₂O₂-induced DNA damage and alter its site specificity. FEBS Lett 2001; 495: 3: 187—190.
20. Ermak G., Cheadle C., Becker K.G. et al. DSCR1 (Adapt78) modulates expression of SOD1. FASEB J 2004; 18: 1: 62—69.
21. Arbuzova S., Hutchin T., Cuckle H. Mitochondrial dysfunction and Down's syndrome. BioEssays 2002; 24: 8: 681—684.
22. Thiel R., Fowkes S.W. Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced? Med Hypotheses 2005; 64: 3: 524—532.
23. Lott I.T., Head E., Doran E., Busciglio J. Beta-amyloid, oxidative stress and down syndrome. Curr Alzheimer Res 2006; 3: 5: 521—528.
24. Perluigi M., di Domenico F., Fiorini A. et al. Oxidative stress occurs early in Down syndrome pregnancy: A redox proteomics analysis of amniotic fluid. Proteomics Clin Appl 2011; 5: 3-4: 167—178.
25. Valenti D., Manente G.A., Moro L. et al. Deficit of complex

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования последних лет убеждают, что прооксидантное состояние, развивающаяся митохондриальная дисфункция, которые ведут к биоэнергетической недостаточности, служат звеньями патогенеза клинических проявлений и, прежде всего, поражения нервной системы при трисомии хромосомы 21. Указанные нарушения возникают рано и обнаруживаются даже в эмбриональном периоде. Применение отдельных антиоксидантов и витаминов для лечения детей и взрослых с болезнью Дауна не выявило значимых положительных результатов. Важная роль коэнзима Q_{10} в окислительно-восстановительных процессах и энергетическом метаболизме клетки обосновывает исследование эффективности этого препарата как антиоксиданта и энерготропного средства для лечения детей с трисомией хромосомы

21. I activity in human skin fibroblasts with chromosome 21 trisomy and overproduction of reactive oxygen species by mitochondria: involvement of the cAMP/PKA signalling pathway. *Biochem J* 2011; 435: 3: 679–688.
26. Pagano G., Castello G. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2012; 724: 291–299.
27. Garlet T.R., Parisotto E.B., de Medeiros G.S. et al. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. *Life Sci* 2013; 93: 16: 558–563.
28. Wallace D.C., Fan W., Procaccio V. Mitochondrial energetics and therapeutics. *Ann Rev Pathol* 2010; 5: 297–348.
29. Venditti P., DiStefano L., DiMeo S. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Mitochondrion* 2013; 13: 2: 71–82.
30. Howell N., Elson J.L., Chinnery P.F., Turnbull D.M. mtDNA mutations and common neurodegenerative disorders. *Trends in Genetics* 2005; 21: 11: 583–586.
31. Coskun P., Wyrembak J., Schriener S. et al. A mitochondrial etiology of Alzheimer and Parkinson disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 5: 553–564.
32. Prince J., Jia S., Bâve U. et al. Mitochondrial enzyme deficiencies in Down's syndrome. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1994; 8: 3: 171–181.
33. Busciglio J., Pelsman A., Wong C. et al. Altered metabolism of the amyloid beta precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. *Neuron* 2002; 33: 5: 677–688.
34. Roat E., Prada N., Ferraresi R. et al. Mitochondrial alterations and tendency to apoptosis in peripheral blood cells from children with Down syndrome. *FEBS Letters* 2007; 581: 3: 521–525.
35. Aburawi E.H., Souid A.K. Lymphocyte respiration in children with Trisomy 21. *BMC Pediatr* 2012; 12: 193. doi: 10.1186/1471-2431-12-193.
36. Druzhyina N., Nair R.G., LeDoux S.P., Wilson G.L. Defective repair of oxidative damage in mitochondrial DNA in Down's syndrome. *Mutat Res* 1998; 409: 2: 81–89.
37. Ordóñez-Munoz F.J., Rosety-Rodríguez M., Rosety-Rodríguez J.M., Rosety-Plaza M. Anthropometrical measurements as predictor of serum lipid profile in adolescents with Down syndrome. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 5: 691–694.
38. Adelekan T., Magge S., Shults J. et al. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics* 2012; 129: 6: e1382–1387.
39. Miles M.V., Patterson B.J., Chalfonte-Evans M.L. et al. Coenzyme Q10 (ubiquinol-10) supplementation improves oxidative imbalance in children with trisomy 21. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 6: 398–403.
40. Tiano L., Padella L., Carnevali P. et al. Coenzyme Q10 and oxidative imbalance in Down syndrome: biochemical and clinical aspects. *Biofactors* 2008; 32: 1-4: 161–167.
41. Ernster L., Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271: 195–204.
42. Crane F.L. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 6: 591–598.
43. Quinzii C.V., Hirano M., DiMauro S. CoQ10 deficiency diseases in adults. *Mitochondrion* 2007; 7: Suppl: 122–126.
44. Beyer R.E. The participation of coenzyme Q in free radical production and antioxidation. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 545–565.
45. Frei B., Kim M., Ames B.N. Ubiquinol-10 is an elective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 4879–4883.
46. Molyneux S.L., Yong J.M., Florkowski C.M. et al. Coenzyme Q10: is there a clinical role and a case for measurement? *Clin Biochem Rev* 2008; 29: 71–82.
47. Ishii N., Senoo-Matsuda N., Miyake K. et al. Coenzyme Q10 can prolong *C. elegans* lifespan by lowering oxidative stress. *Mech Ageing Dev* 2004; 125: 1: 41–46.
48. Littarru G.P., Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol* 2007; 37: 1: 31–37.
49. Lenaz G., D'Aurelio M., Merlo Pich M. et al. Mitochondrial bioenergetics in aging. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1459: 2–3: 397–404.
50. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Дефицит коэнзима Q10 у детей: клинико-генетические варианты, диагностика и лечение. *Рос вестн перинатол и педиат* 2012; 2: 77–83. (Nikolaeva E.A., Mamedov I.S. Q10 deficiency in children: clinical and genetic variants, diagnosis and treatment. *Ros vestrn perinatol i pediat* 2012; 2: 77–83.)
51. Menke T., Niklowitz P., Schlüter B. et al. Plasma levels and redox status of coenzyme Q10 in infants and children. *Biofactors* 2004; 20: 173–181.
52. Thiel R., Fowkes S.W. Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced? *Med Hypotheses* 2005; 64: 3: 524–532.
53. Soler Marín A., Xandri Graupera J.M. Nutritional status of intellectual disabled persons with Down syndrome. *Nutr Hosp* 2011; 26: 5: 1059–1066.
54. Shichiri M., Yoshida Y., Ishida N. et al. 6-Tocopherol suppresses lipid peroxidation and behavioral and cognitive impairments in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Free Radic Biol Med* 2011; 50: 12: 1801–1811.
55. Lott I.T. Antioxidants in Down syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 5: 657–663.
56. Tiano L., Busciglio J. Mitochondrial dysfunction and Down's syndrome: is there a role for coenzyme Q10? *Biofactors* 2011; 37: 5: 386–392.
57. Tiano L., Padella L., Santoro L. et al. Prolonged coenzyme Q10 treatment in Down syndrome patients: effect on DNA oxidation. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 3: 626.

Поступила 03.03.14