

УДК 577.18:577.23

О. Б. Кучменко, Д. М. Петухов, І. Н. Євстратова, Л. С. Мхітарян, Г. В. Донченко

*Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України
ННЦ Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска АМН України*

ЭФФЕКТ ПОПЕРЕДНИКІВ І МОДУЛЯТОРІВ БІОСИНТЕЗУ УБІХІНОНУ НА ВМІСТ І ФУНКЦІОНУВАННЯ УБІХІНОНУ ТА ОКСИДАТИВНИЙ СТАТУС У СЕРЦІ ПРИ ВВЕДЕННІ АДРЕНАЛІНУ

Застосування комплексів попередників і модюляторів біосинтезу убіхінону за адреналін-індукованої ішемії у щурів як профілактичного та терапевтичного засобу приводить до зниження інтенсивності вільнорадикального окислення ліпідів і білків, збільшення СОД-активності та покращення показників активності комплексів ланцюга транспорту електронів у мітохондріях серця. Комплекси ЕПМ і ЕПМД можна розглядати як ефективні антигіпоксичні засоби, що сприяють нормалізації енергетичного обміну в ішемізованому серці.

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

*Інститут біохімії ім. А. В. Палладіна НАН України
ННЦ Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска АМН України*

ВЛИЯНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И МОДУЛЯТОРОВ БИОСИНТЕЗА УБИХИНОНА НА СОДЕРЖАНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ УБИХИНОНА И ОКСИДАТИВНЫЙ СТАТУС В СЕРДЦЕ ПРИ ВВЕДЕНИИ АДРЕНАЛИНА

Использование комплексов предшественников и модуляторов биосинтеза убихинона при адреналин-индуцированной ишемии у крыс в качестве профилактического и терапевтического средства приводит к снижению интенсивности свободнорадикального окисления липидов и белков, увеличению СОД-активности и улучшению показателей активности комплексов цепи транспорта электронов в митохондриях сердца. Комплексы ЕПМ и ЕПМД можно рассматривать как эффективные антигипоксические средства, способствующие нормализации энергетического обмена в ишемизированном сердце.

О. В. Kuchmenko, D. M. Petukhov, I. N. Yevstratova, L. S. Mkhitaryan, G. V. Donchenko

*O. V. Palladin Institute of Biochemistry NAS Ukraine
M. D. Strazheska NSC Institute of Cardiology AMS Ukraine*

EFFECT OF UBIQUINONE BIOSYNTHESIS PRECURSORS AND MODULATORS ON CONTENT AND FUNCTIONING OF UBIQUINONE AND OXIDATIVE STATUS OF HEART UNDER ADRENALINE TREATMENT

Preventive and/or subsequent application of precursors and modulators complexes of ubiquinone biosynthesis under the adrenaline treatment reduces free-radical lipid and protein peroxidation intensity, but increases superoxide dismutase activity and improves activities of the mitochondrial electron-transport

chain complexes. EPM and EPMD complexes can be effective anti-hypoxic remedies that promote normalization of the energy metabolism in ischemic heart.

Вступ

Одна з ключових подій розвитку ішемії – порушення енергетичного обміну, що супроводжується зменшенням інтенсивності тканинного дихання, вмісту в клітинах АТФ і креатинфосфату [2; 19]. Важливий механізм розвитку ішемії – окисний стрес, тобто порушення балансу між функціонуванням про- та антиоксидантних систем у бік переважання перших [11; 15]. При цьому переокислення ліпідів (ПОЛ) – один із механізмів пошкоджувального впливу дефіциту кисню, яке може активуватися на певних стадіях гіпоксії та ішемії та призводити до пошкодження мембран [2].

За ішемії зменшується вміст одного з важливих компонентів ланцюга транспорту електронів у мітохондріях – убіхінону (коферменту Q, CoQ), який також проявляє антиоксидантні властивості [2; 5].

Пошук біологічно активних сполук, які будуть сприяти зростанню енергетичних можливостей і проявляти антиоксидантні властивості – одна із центральних проблем терапії та профілактики багатьох патологічних станів, у першу чергу серцево-судинної системи. На сьогодні не викликає жодних сумнівів ефективність використання препаратів убіхінону як антигіпоксичних і протиішемічних засобів [24]. Але застосування лікарських препаратів, що містять CoQ, має ряд недоліків: призводить до пригнічення ендогенного синтезу CoQ, є економічно не вигідним для пацієнтів через їх високу вартість. Таким чином, пошук підходів до активації ендогенного синтезу CoQ є актуальним.

У наших попередніх роботах показано, що при введенні вітаміну E різним видам тварин спостерігається значне прискорення біосинтезу, накопичення та функціонування CoQ [5]. Один із проміжних продуктів біосинтезу CoQ – 4-гідроксибензойна кислота (ПБК) – на рівні з вітаміном E попереджає розвиток м'язової дистрофії та викликає аналогічні за спрямованістю зміни активності CoQ-залежних ферментних систем мітохондрій [13]. Також встановлено, що метіонін – важливий донор металевих груп при синтезі поліізопреноїдного бічного ланцюга CoQ [5].

Мета даної роботи – оцінити дію комплексів попередників і модуляторів біосинтезу CoQ на вміст і функціонування убіхінону та окислювальний статус у тканинах серця щурів при введенні ним адреналіну.

Матеріал і методи досліджень

Досліди проведені на білих безпородних щурах-самцях, масою 300–350 г. Щурів утримували на стандартному раціоні віварію. Тваринам вводили внутрішньом'язово 0,5 мл 0,1 % розчину адреналіну гідрохлориду [10]. Комплекси біологічно активних сполук – попередників і модуляторів біосинтезу CoQ (комплекс ЕПМ складається з α -токоферолацетату, ПБК і метіоніну; комплекс ЕПМД – з α -токоферолацетату, ПБК, метіоніну та диметилсульфоксиду) вводили до і після введення адреналіну (відповідно профілактичний і терапевтичний вплив). Кількості введених сполук приведені в патенті [14]. У випадку профілактичного введення комплекси ЕПМ і ЕПМД вводили перорально протягом 7 діб. Після цього тваринам вводили адреналін. На третю добу тварин декапітували та брали органи для досліджень [2; 10]. У випадку терапевтичного введення спочатку тварини отримували адреналін, а потім протягом 15 діб їм вводили комплекси ЕПМ і ЕПМД перорально. Органи на дослідження брали на шіснадцять добу після введення адреналіну. Контрольні групи в усіх випадках отримували розчинники – оливкову олію та воду [2; 10]. Тварин декапітували з урахуванням

вимог Міжнародної конвенції щодо гуманного поводження з тваринами. Серця промивали охолодженим 0,9 % розчином *KCl*. Методом диференціального центрифугування виділяли фракцію мітохондрій [8], про чистоту та повноту виділення яких робили висновки за активністю сукцинатдегідрогенази та даними електронномікроскопічних досліджень. CoQ і вітамін *E* розділяли за допомогою тонкошарової хроматографії. Вміст CoQ та вітаміну *E* визначали спектрофотометрично [4]. NQR (NADH-CoQ-оксидоредуктазу) активність визначали спектрофотометрично за ступенем окислення NADH при довжині хвилі 340 нм [18]. SQR (сукцинат-CoQ-оксидоредуктазу) активність визначали спектрофотометрично за ступенем відновлення 2,6-дихлорфеноліндофенолу відновленим CoQ при довжині хвилі 600 нм [25]. Цитохромоксидазу активність визначали спектрофотометрично за ступенем окислення цитохрому *C* при довжині хвилі 550 нм [3].

Інтенсивність процесів вільнорадикального окислення оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК), продуктів, що реагують із ТБК, і продуктів окислення білків. Вміст ДК визначали спектрофотометрично за появою нового максимуму у спектрі поглинання за довжини хвилі 233 нм [16]. Вміст ТБК-позитивних продуктів визначали за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою з утворенням триметинового комплексу спектрофотометрично з максимумом поглинання за довжини хвилі 532 нм [17]. Вміст продуктів вільнорадикального окислення білків визначали спектрофотометрично за реакцією взаємодії окислених амінокислотних залишків білків із 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідрозона [12]. Каталазу активність визначали спектрофотометрично за здатністю H_2O_2 утворювати стійкий забарвлений комплекс із солями молібдену [6]. Супероксиддисмутазу активність (СОД-активність) визначали за зниженням інтенсивності аутоокислення адреналіну на адренохром, вміст якого оцінювали методом [21]. Вміст білку визначали методом Лоурі [23].

Отримані результати опрацьовані методами варіаційної статистики з використанням програми MS Excel. Достовірність різниці двох середніх величин оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

При введенні адреналіну спостерігається зниження вмісту CoQ у тканинах серця в 1,5–2,5 раза порівняно з контролем. Курсове профілактичне та терапевтичне застосування комплексів ЕПМ і ЕПМД приводило до достовірного (відносно тварин, яким вводили тільки адреналін) зростання його вмісту в серці (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст CoQ і вітаміну *E* в мітохондріях серця тварин при введенні адреналіну, профілактичному та терапевтичному введенні комплексів попередників і модуляторів біосинтезу CoQ, ($M \pm m$, $n = 6$)

Групи	Профілактичне введення		Терапевтичне введення	
	CoQ, мкг/г білку	вітамін <i>E</i> , мг/г білку	CoQ, мкг/г білку	вітамін <i>E</i> , мг/г білку
Контроль	1446,7 ± 164,9	10,10 ± 1,15	1139,2 ± 126,6	6,02 ± 0,46
Адреналін	586,5 ± 66,9 *	1,90 ± 0,22 *	748,0 ± 11,5 *	3,19 ± 0,18 *
Адреналін + ЕМП	861,1 ± 98,2 *	5,99 ± 0,68 **	1181,0 ± 252,0	7,22 ± 0,41 #
Адреналін + ЕМПД	745,7 ± 85,0 *	4,57 ± 0,52 **	1102,8 ± 33,9 #	6,60 ± 0,20 #

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, # – $p < 0,05$ порівняно з групою тварин, яким вводили адреналін.

При адреналін-індукованій ішемії в мітохондріях серця відбувалось достовірне зниження активності комплексів I, II та IV ланцюга транспорту електронів відносно

контролю. Профілактичне та терапевтичне ведення комплексів ЕПМ і ЕПМД приводило до нормалізації величин цих показників (табл. 2), що вказує на поліпшення роботи дихального ланцюга мітохондрій серця.

Таблиця 2

NADH-CoQ-оксидоредуктазна, сукцинат-CoQ-оксидоредуктазна та цитохромоксидазна активності мітохондрій серця тварин при введенні адреналіну, профілактичному та терапевтичному введенні комплексів попередників і модуляторів біосинтезу CoQ ($M \pm m, n = 6$)

Групи	Профілактичне введення			Терапевтичне введення		
	NQR, млімоль окисленого NADH · хв./мг білку	SQR, млімоль окисленого сукцинату · хв./мг білку	цитохром-оксидазна активність, мкмоль окисленого цитохрому <i>c</i> · год./мг білку	NQR, млімоль окисленого NADH · хв./мг білку	SQR, млімоль окисленого сукцинату · хв./мг білку	цитохром-оксидазна активність, мкмоль окисленого цитохрому <i>c</i> · год./мг білку
Контроль	11,76 ± 1,39	38,10 ± 4,53	3,09 ± 0,17	10,13 ± 0,31	21,70 ± 2,11	1,51 ± 0,17
Адреналін	5,48 ± 0,65 *	23,55 ± 2,80 *	1,96 ± 0,23 *	7,17 ± 0,50 *	14,33 ± 1,21 *	0,62 ± 0,07 *
Адреналін + ЕМПІ	18,73 ± 2,22 *#	34,18 ± 4,07	3,90 ± 0,90	8,33 ± 0,36 *	16,50 ± 3,39	1,60 ± 0,18 #
Адреналін + ЕПМД	16,88 ± 2,01 *#	41,03 ± 4,88 #	2,94 ± 0,07 #	8,37 ± 0,68	21,16 ± 1,63 #	1,59 ± 0,18 #

Примітки: див. табл. 1.

Відомо, що один із механізмів порушення функції серця за ішемії – накопичення в цитоплазмі кардіоміоцитів нерозщеплених ацил-CoA з наступним інгібування АТР-синтетичної функції мітохондрій [22]. Цьому процесу сприяє зростаючий за цих умов дефіцит переносників електронів – цитохрому *c* і убіхінону, пов'язаний із виходом їх із мітохондрій і гальмуванням синтезу убіхінону [9; 20]. Тому позитивні ефекти, отримані при введенні за цих умов комплексів ЕПМ і ЕПМД, можна пояснити зростанням рівня CoQ та його прямим корегувальним впливом на електрон-транспортну функцію дихального ланцюга мітохондрій серця.

Згідно з даними літератури адреналове пошкодження серця супроводжується зростанням інтенсивності вільнорадикальних процесів окислення та розвитком окисного стресу [11; 15]. Зростання рівня ПОЛ може призводити до порушення структури мембран (їх лабілізації та зростання протонної провідності), пригнічення мембранопов'язаних процесів, один з яких – окисне фосфорилування. Оскільки за ішемії спостерігається дефіцит CoQ, то це може сприяти інтенсифікації ПОЛ і деструкції мембранних структур, у тому числі й мітохондрій. У наших дослідженнях показано, що рівень первинних продуктів окислення ліпідів – ДК у тканинах серця при введенні адреналіну достовірно зростає порівняно з контролем в 2,5–5,0 раза (табл. 3). Вміст вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-позитивних продуктів – також достовірно зростає в 2,0–2,5 раза (див. табл. 3). Введення комплексів ЕПМ і ЕПМД приводить до зниження вмісту ДК і ТБК-позитивних продуктів порівняно з тваринами, яким вводили тільки адреналін. Вміст карбонільних продуктів окислення білків – надійний маркер для оцінки стану процесів окислення в клітині. При введенні адреналіну рівень карбонільних продуктів достовірно зростає порівняно з контролем в 1,7–2,5 раза (див. табл. 3). Профілактичне та терапевтичне введення комплексів ЕПМ і ЕПМД приводило до достовірного зниження їх вмісту.

Підтримка оптимального редокс-стану клітин потребує адекватного функціонування систем антиоксидантного захисту [11]. Існують дані як про активацію антиоксидантного захисту клітин за умов накопичення продуктів ПОЛ, так і про різке

незворотне інгібування активності антиоксидантних ферментів [1; 8; 11]. Результати дослідження показали, що при введенні адреналіну відбуваються зміни активності ферментів антиоксидантного захисту. СОД-активність достовірно зменшується (табл. 4). Профілактичне та терапевтичне введення комплексів ЕМП і ЕМПД призводить до зростання цього показника. При цьому каталазна активність достовірно не змінюється в усіх досліджуваних групах.

Таблиця 3

Вміст продуктів вільнорадикального окислення ліпідів і білків у тканинах серця тварин при введенні адреналіну, профілактичному та терапевтичному введенні комплексів попередників і модуляторів біосинтезу CoQ ($M \pm m, n = 6$)

Групи	Профілактичне введення			Терапевтичне введення		
	диєнові кон'югати, ум. од./мг білку	ТБК-позитивні продукти, ум. од./мг білку	продукти окислення білків, ум. од./мг білку	диєнові кон'югати, ум. од./мг білку	ТБК-позитивні продукти, ум. од./мг білку	продукти окислення білків, ум. од./мг білку
Контроль	0,12 ± 0,04	2,91 ± 1,20	0,58 ± 0,06	0,11 ± 0,03	2,63 ± 0,92	0,91 ± 0,07
Адреналін	0,27 ± 0,06 *	7,76 ± 0,33 *	1,51 ± 0,03 *	0,59 ± 0,01 *	5,61 ± 0,85 *	1,54 ± 0,06*
Адреналін + ЕМП	0,13 ± 0,01	4,61 ± 0,40#	0,71 ± 0,04 #	0,24 ± 0,06 #	3,14 ± 0,13 #	1,08 ± 0,26
Адреналін + ЕМПД	0,07 ± 0,01 #	2,23 ± 0,22 #	0,60 ± 0,05 #	0,32 ± 0,01 **	3,78 ± 0,17	0,73 ± 0,13 #

Примітки: див. табл. 1.

Таблиця 4

Каталазна та супероксиддисмутазна активності у тканинах серця тварин при введенні адреналіну, профілактичному та терапевтичному введенні комплексів попередників і модуляторів біосинтезу CoQ ($M \pm m, n = 6$)

Групи	Профілактичне введення		Терапевтичне введення	
	каталазна активність, мкат/г білку · год.	СОД-активність, од./мг білку · хв.	каталазна активність, мкат/г білку · год.	СОД-активність, од./мг білку · хв.
Контроль	37,92 ± 9,31	546 ± 64	31,76 ± 5,74	1766 ± 506
Адреналін	26,98 ± 3,83	323 ± 9 *	34,67 ± 3,71	876 ± 149
Адреналін + ЕМП	30,27 ± 1,29	472 ± 72	31,97 ± 0,17	1191 ± 69
Адреналін + ЕМПД	25,24 ± 3,21	403 ± 32 #	30,12 ± 1,53	1283 ± 86 #

Примітки: див. табл. 1.

Під дією великих доз адреналіну активуються гіпоксичні, кальцієві та вільнорадикальні механізми пошкодження клітин і відповідні захисно-компенсаторні реакції з боку клітин (перебудови енергетичного обміну, транспортних систем, що видаляють надлишки Ca^{2+} із цитоплазми, збільшення активності антиоксидантних систем). Обов'язкова умова ефективної діяльності антиоксидантних систем – їх достатнє енергетичне та пластичне забезпечення, що, у свою чергу, залежить від загального вихідного рівня енергетичного обміну клітини, можливостей максимального та стійкого збільшення його потужності за умов уведення адреналіну.

Висновки

Застосування комплексів попередників і модуляторів біосинтезу убихінону за адреналін-індукованої ішемії у щурів як профілактичного та терапевтичного засобу дозволило суттєво знизити інтенсивність вільнорадикального окислення ліпідів і білків, збільшити СОД-активність і покращити показники активності комплексів ланцюга транспорту електронів у мітохондріях серця. Отримані дані свідчать про здатність даних комплексів справляти корегувальну дію на компоненти дихального ланцюга

мітохондрій серця за умов гіпоксії. Комплекси ЕПМ і ЕПМД, як і препарати екзогенного убіхінону, можна розглядати як ефективні антигіпоксичні засоби, що сприяють нормалізації енергетичного обміну в ішемізованому серці.

Бібліографічні посилання

1. **Барабой В. А.** Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. – К. : Чернобыль-интеринформ, 1997. – Ч. 2. – 220 с.
2. **Влияние** убихинона-10 на энергетический обмен и ПОЛ в миокарде крыс при ишемии / В. Н. Крылов, Л. Д. Лукьянова, А. С. Корягин, Е. В. Ястребова // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 7. – С. 35–38.
3. **Гулидова Г. П.** Некоторые условия спектрофотометрического определения активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в митохондриях мозга / Г. П. Гулидова, И. Н. Сорокина // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1967. – Т. 63, № 1. – С. 41–44.
4. **Действие** производных токоферола на содержание природных хинонов в тканях витамин Е-недостаточных крыс / Г. В. Донченко, В. Н. Коваленко, Е. Н. Забарная и др. // Биохимия. – 1979. – Т. 44, № 5. – С. 923–930.
5. **Донченко Г. В.** Биохимия убихинона. – К. : Наук. думка, 1988. – 240 с.
6. **Королюк М. А.** Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, М. И. Иванова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
7. **Костерин С. А.** Роль сарколеммы и митохондрий в обеспечении кальциевого контроля расслабления миомерия / С. А. Костерин, Н. Ф. Браткова, М. Д. Курский // Биохимия. – 1985. – Т. 50, вып. 8. – С. 1350–1361.
8. **Ланкин В. З.** Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 7. – С. 48–61.
9. **Лукьянова Л. Д.** Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1997. – Т. 124, № 9. – С. 244–254.
10. **Моделирование** заболеваний / Под ред. С. В. Андреева. – М., 1973. – С. 198–223.
11. **Мхітарян Л. С.** Окисловальний стрес: механізми розвитку і роль в патології / Л. С. Мхітарян, О. Б. Кучменко. – К., 2004. – 223 с.
12. **Окислительная** модификация белков крови человека: метод определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов и др. // Вопросы мед. химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
13. **Патент** 73433 Україна 7 А61К31/192, 31/355, А61Р3/00 Спосіб відновлення та активації ендогенних систем біосинтезу та функціонування убіхінону в організмі / Г. В. Донченко, І. В. Кузьменко, Д. М. Петухов, К. П. Кліменко – Заявл. 14.01.2004 р., опубл. 15.07.2005 р. – Бюл. № 7.
14. **Патент** 82639, Україна, А61К31/355 Комплексний препарат для підвищення внутрішньоклітинного енергетичного обміну в організмі / Г. В. Донченко, І. В. Кузьменко, О. Б. Кучменко, Д. М. Петухов. – Заявл. 26.09.2006 р., опубл. 25.04.2008 р. – Бюл. № 8.
15. **Свободнорадикальное** окисление и старение / В. Х. Хавинсон, В. А. Баринов, А. В. Арутюнян, В. В. Малинин. – СПб : Наука, 2003. – 327 с.
16. **Стальная И. Д.** Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 63–64.
17. **Стальная И. Д.** Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биологии / Под ред. В. Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 44–46.
18. **Hatefi Y.** Preparation and properties of DPNH-coenzyme Q reductase (Complex I of the Respiratory Chain) / Y. Hatefi, J. S. Rieske // Methods in Enzymology. – 1967. – Vol. 10. – P. 235–239.
19. **Huss J. M.** Mitochondrial energy metabolism in heart failure: A question of balance / J. M. Huss, D. P. Kelly // J. Clin. Investig. – 2005. – Vol. 115, N 3. – P. 547–555.
20. **Inhibition** of ubiquinone synthesis in isolated rat heart under an ischemic condition / H. Sugawara, T. Yamamoto, S. Shimizu, K. Momose // Int. Biochem. – 1990. – Vol. 25, N 5. – P. 477–480.

21. **Misra H. P.** Role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine. A simple assay for superoxide dismutase / H. P. Misra, I. Fridovich // *J. Biol. Chem.* – 1972. – Vol. 247, N 10. – P. 3170–3175.
22. **Paulson D. J.** Inhibition of the adenine nucleotide translocator by matrix-localized palmitoyl-CoA in rat heart mitochondria / D. J. Paulson, A. L. Shug // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1984. – Vol. 766, N 1. – P. 70–76.
23. **Protein** measurement the folin phenol reagent / O. H. Lowry, H. J. Rosenbrough, A. L. Parr, R. J. Randall // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, N 1. – P. 265–275.
24. **Sarter B.** Coenzyme Q_{10} and cardiovascular disease: A review // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2002. – Vol. 16, N 4. – P. 9–20.
25. **Ziegler D.** Preparation and properties of succinate dehydrogenase-coenzyme Q reductase (complex II) / D. Ziegler, K. A. Doeg // *Methods in Enzymology.* – 1967. – Vol. 10. – P. 231–235.

Надійшла до редколегії 17.06.2011