

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПИРРОЛОХИНОЛИН ХИНОНА КАК ПРЕПАРАТА НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

© *Дмитрий Александрович Качанов, Галина Яковлевна Лапкина,  
Николай Алексеевич Мельников, Илья Алексеевич Коптелин*

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»  
Минздрава России. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47

**Контактная информация:** Дмитрий Александрович Качанов — студент 6-го курса лечебного факультета.  
E-mail: Dmitrii.Kachanov@szgmu.ru

**РЕЗЮМЕ.** В связи с увеличением процента населения, страдающего от нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), учёные всего мира активно ищут различные способы решения данной проблемы. В качестве перспективного нейропротектора многие исследователи предлагают пирролохинолин хинон (PQQ). Данное заключение основывается на результатах многочисленных опытов и, как следствие, изученных свойствах: способности индуцировать митохондриогенез; выраженной как самостоятельной антиоксидантной активности, так и за счёт индукции синтеза супероксиддисмутазы (СОД); способности снижать уровень общего и фосфорилированного тау-белка; дозозависимому влиянию на синтез фактор роста нейронов (ФРН) и др. Как в доклинических, так и в клинических исследованиях наглядно демонстрируется действие таких эффектов — применение препарата улучшало моторное обучение и координацию, совершенствовало память, пространственное мышление, стабилизировало эмоциональный фон и нормализовало циркадные ритмы. Цель данного исследования — анализ имеющихся данных по использованию PQQ в качестве нейропротектора. *Методы:* в данной статье проведён обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной использованию PQQ для нормализации когнитивных функций. *Результаты:* обзор литературы определил важность исследований PQQ с дальнейшей возможностью включения этого вещества в реестр используемых препаратов для профилактики и при лечении НДЗ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пирролохинолин хинон, нейродегенеративные заболевания, нейропротекция, болезнь Альцгеймера, когнитивные дисфункции

## USE PYRROLOQUINOLINE QUINONE AS A NEUROPROTECTION DRUG

© *Dmitrii A. Kachanov, Galina Ya. Lapkina, Nikolay A. Melnikov, Ilya A. Koptelin*

The North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.  
195067, St. Petersburg, Piskarevsky ave, 47

**Contact Information:** Dmitrii A. Kachanov — 6-year student of the faculty of medicine.  
E-mail: Dmitrii.Kachanov@szgmu.ru

**ABSTRACT.** In connection with the increasing percentage of population affected by neurodegenerative disorders scientists all over the globe are in active search of different

solutions to this problem. Researchers consider the use of Pyrroloquinoline quinone (PQQ) as a means of neuroprotection to be one of the paths to salvation. This conclusion is based on the results of numerous experiments and, consequently, the studied properties: the ability to induce mitochondriogenesis; expressed as an independent antioxidant activity, and due to the induction of synthesis of superoxide dismutase (SOD); the ability to reduce the level of total and phosphorylated Tau protein; dose-dependent effect on the synthesis of neuronal growth factor (FRN) etc. Both clinical and preclinical trials demonstrate the presence of following outcomes — the use of the medication improved motor learning and coordination, memory, spatial thinking, stabilised the emotional state and normalised circadian rhythms. *Aim of this study* — to analysis existing data on the use of PQQ as means of neuroprotection. *Methods* — this article reviews domestic and foreign literature on the use of PQQ to normalize cognitive functions. *Results*: A literature review identified the importance of PQQ studies with the further possibility of including this substance in the register of drugs used for the prevention and treatment of NDD.

**KEY WORDS:** Pyrroloquinoline quinone, neurodegeneration, neuroprotection Alzheimer's disease, cognitive disorder

**Актуальность.** Всем известно, что с течением времени организм человека стареет. По мере старения его кожа дрябнет, иммунитет слабеет, а память всё чаще подводит. Все эти изменения кладутся в основу возрастных заболеваний, среди которых лидирующие позиции занимают нейродегенеративные. В связи с этим центром внимания исследований последних лет является профилактика и лечение данных патологий. Наряду с радикальными методами лечения в наши дни появляется всё большее количество веществ, способных повлиять на предотвращение появления тех или иных заболеваний нервной системы с минимальным риском в их применении. Одним из таких веществ является PQQ.

**Целью данного исследования** является систематизация имеющихся данных по использованию PQQ в качестве нейропротектора с дальнейшим анализом его фармакодинамических особенностей.

**Материалы и методы.** Был проведен анализ зарубежных статей, посвященных изучению нейропротективных свойств пирролохинолин хинона. В анализ были включены данные доклинических испытаний на лабораторных животных и рандомизированных плацебо-контролируемых исследований на человеке, проведенных за рубежом с 2016 по 2019 г.

#### ИССЛЕДОВАНИЯ “IN VITRO”

Нейроны восприимчивы к смертельному повреждению от окислительного стресса. Эта гибель нейронов рассматривается как одна из возможных причин таких нейродегенеративных заболеваний как болезнь Альцгеймера, болезнь

Паркинсона и др. Болезнь Альцгеймера — прогрессирующее НДЗ, патогенез которого связан с окислительным стрессом и сопровождается протеинопатией — накоплением в тканях мозга атипичных белков — тау-белка и бета-амилоида (Aβ), являющегося фрагментом деструкции белка APP, который в свою очередь играет важную роль в регуляции роста нейронов и их восстановлению после различных повреждений. В дальнейшем формируются амилоидные бляшки и за счет гиперфосфорилирования тау-белка образуются нейрофибриллярные клубки. Все больше исследований свидетельствуют о том, что ключевым фактором развития этих нарушений может быть митохондриальная дисфункция, а восстановление этой функции может стать потенциальной терапевтической стратегией для лечения болезни Альцгеймера. В частности, показано, что PQQ является мощным индуктором митохондриогенеза, что способствует лучшему энергообеспечению нейронов, снижает гиперполяризацию внутренней мембраны митохондрий, предотвращая разрушение внешней мембраны и митохондриальную дисфункцию [1, 2].

В доклинических исследованиях животные, которые не получали PQQ, демонстрировали отставание в росте, иммунитет у них был ослаблен, отмечалось нарушение репродуктивной способности и регистрировалось сниженное количество митохондрий в тканях. PQQ запускает сигнальный белок, известный как CREB (cAMP-response element-binding protein). CREB играет ключевую роль в эмбриональном развитии и росте. Он также благотворно взаимодействует с гистонами, молекулярными соединениями, показанными для защиты и восста-

новления клеточной ДНК. CREB также стимулирует рост новых митохондрий. PQQ снижает уровни активных форм кислорода, что способствует снижению общих и фосфорилированных форм тау-белка, а также, защищает нейроны от токсического действия Аβ [1].

В исследовании Itoh Y и соавт. *in vitro* была обнаружена возможность натриевой соли PQQ (PQQNa<sub>2</sub>) защищать клетки SH-SY5Y, используемые для моделирования болезни Паркинсона, от окислительного стресса, вызываемого 6-гидроксидофамином (6-OHDA) или перекисью водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Жизнеспособность этих клеток была восстановлена дозированным добавлением PQQNa<sub>2</sub> в рацион. Установлено, что ингибирующее действие PQQNa<sub>2</sub> более выражено, чем у витамина С или витамина Е в испытанных концентрациях. Защитное действие пирролохинолин хинона от 6-OHDA или H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированной нейротоксичности позволяет предположить, что PQQ играет роль антиоксиданта, выступающего против свободных радикалов, особенно O<sup>2</sup> [3, 4].

Также на модели клеток SH-SY5Y было показано, что PQQ, как редокс-кофактор в митохондриальной дыхательной цепи, защищает их от цитотоксичного действия ротенона, который блокирует перенос электрона с железосерного кластера в флавопротеине I на убихинон и вызывает избыток НАДН в матриксе митохондрий. Электронно-микроскопические изображения показали, что PQQ предотвращает ротенон-индуцированный апоптоз в культивируемых нейронах среднего мозга, восстанавливая потенциал митохондриальной мембраны, уменьшая продукцию активных форм кислорода и деполимеризацию микротрубочек [3, 4].

Благодаря своей способности продолжать дифференцироваться вне организма зернистые нейроны мозжечка также стали клеточной моделью исследований действия PQQ *in vitro*. В анализе заживления ран PQQ показал двухфазный эффект, когда концентрация 0,5 мкМ может способствовать росту аксонов в область раны, хотя этот эффект не был статистически значимым. Неожиданно, более высокие концентрации PQQ (1 и 2 мкМ) показали тенденцию подавлять этот рост. Неоднозначная способность PQQ вызывать регенерацию нервной ткани можно объяснить тем, что нейроны ЦНС менее склонны к регенерации после травмы по сравнению с периферическими нейронами, из-за ограниченного внутреннего потенциала [1, 4, 5].

Одним из интересных эффектов PQQ является повышение производства фактора роста

нервов (ФРН). ФРН — белок, состоящий из 118 аминокислотных остатков, необходимый для развития и поддержания периферических симпатических и сенсорных нейронов. Показано, что PQQ, не оказывая цитотоксичности, оказывает стимулирующее действие на синтез/секрецию этого фактора в астроглиальных клетках и в клетках фибробластов. Точный механизм усиления синтеза ФРН после употребления PQQ пока не определен, предполагается связь с циклооксигеназой, поскольку при ее ингибировании синтез и секреция фактора роста нервов также блокируется [1, 3, 5].

### ИССЛЕДОВАНИЯ “IN VIVO”

Влияние PQQ на способность крыс к обучению и памяти исследовали с помощью водного лабиринта Морриса. Одной группе крыс в этом исследовании давали корм с добавлением 20 мг PQQNa<sub>2</sub>/(кг массы тела/сутки) в течение девяти недель. Способность к обучению в данной группе была значительно лучше, чем в группе контроля. Более того, после введения в течение 48 часов в состояние гипоксии для индуцирования окислительного стресса, в исследуемой группе была зарегистрирована более высокая способность к запоминанию по сравнению с контрольной группой. Комбинация PQQNa<sub>2</sub> (20 мг PQQ/(кг массы тела/сутки) с коэнзимом Q<sub>10</sub> (300 мг/(кг массы тела/сутки)) показала синергетическое действие веществ на когнитивные функции. Эти результаты также показывают, что PQQ потенциально эффективен для предотвращения нейродегенерации, вызванной окислительным стрессом [3].

Другим примером являются исследования, проведенные Darrell Sawmiller и соавторами. Были использованы генетически модифицированные самки трансгенных мышей 5XFAD. У мышей 5XFAD уже с 2 месяцев начинается генерация Аβ<sub>42</sub>, лежащего в основе патогенеза болезни Альцгеймера. В возрасте 4–5 месяцев у данной линии мышей наблюдается нарушение памяти. Самки мышей 5XFAD имеют среднюю продолжительность жизни 24 месяца. В ходе исследования 19 самок кормили диетой, содержащей PQQ, а 11 самок — диетой без PQQ. Исследование проводилось с использованием следующих тест-систем: вращающийся стержень; открытое поле; приподнятый крестообразный лабиринт; водный лабиринт Морриса; Y-образный лабиринт [6].

По результатам исследования было выявлено, что в тесте «вращающегося стержня» мыши, принимавшие PQQ вместе с кормом, проводи-

ли меньше времени на стержне и достигали более высокой максимальной скорости по сравнению с мышами, не употреблявшими в своем рационе пирролохинолин хинон, что указывает на нарушения в моторном обучении и координации. Кроме того, у мышей линии 5XFAD наблюдалось снижение двигательной и исследовательской активности, о чём свидетельствуют меньшее суммарное пройденное расстояние, средняя скорость движения и частота встряхивания в тесте «открытого поля». Оценка гиппокамп-зависимого обучения и памяти мышей линии 5XFAD проводилась в «водном лабиринте» и «Y-образном лабиринте». Мыши, употреблявшие PQQ, находили выход из лабиринта быстрее, чем мыши, не употреблявшие смесь. Данный результат показывает, что двигательный дефицит может быть улучшен с помощью применения PQQ. В «Y-образном лабиринте» уровни спонтанного чередования были значительно ниже у мышей, не употреблявших PQQ. При иммуногистохимическом исследовании было выявлено, что PQQ не приводит к значительному снижению уровня A $\beta$  в головном мозге мышей 5XFAD, но при иммуноферментном анализе отмечалось незначительное снижение продукции A $\beta$ 42. Кроме того, 12-недельное добавление к пище PQQ уменьшило отложение амилоидных бляшек в важных для памяти областях головного мозга: гиппокампе, энторинальной и ретроспленальной зонах коры. Было также выявлено, что PQQ увеличивал  $\alpha$ -расщепление белка АПП, о чём свидетельствует достоверно повышенный уровень sAPP $\alpha$ . Кроме того, добавление PQQ уменьшило уровень общего и фосфорилированного тау-белка. В связи с этим можно говорить о том, что улучшение памяти при использовании PQQ, по-видимому, связано с небольшим снижением уровня A $\beta$ , амилоидных бляшек и тау-белка и со значительным повышением уровня sAPP $\alpha$  [6, 7].

PQQ защищает клетки мозга от окислительного повреждения вследствие ишемии-реперфузии — воспаления и окислительного повреждения, которые являются результатом внезапного возвращения крови и питательных веществ к тканям, лишенным их в результате инсульта. Спонтанно после инсульта и травм спинного мозга образуются реактивные формы азота (RNS), которые связаны со значительными нагрузками на поврежденные нейроны, способствующие последующему долгосрочному неврологическому повреждению. PQQ подавляет RNS в экспериментально индуцированных инсультах и обеспечивает дополнитель-

ную защиту после повреждения спинного мозга, блокируя индуцибельную синтазу окиси азота (iNOS), являющейся основным источником RNS. У животных применение PQQ, непосредственно перед индукцией инсульта, значительно уменьшает размер поврежденного участка мозга. Эти наблюдения были подтверждены наблюдениями в естественных условиях. PQQ защищает от риска тяжелого инсульта в экспериментальной модели у животных. PQQ также влияет на некоторые нейромедиаторные системы мозга. Он защищает нейроны путем модуляции свойства рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), и тем самым сокращает эксайтотоксичность — повреждающее следствие долгосрочного перевозбуждения нейронов, связанного со многими НДЗ и припадками. PQQ также защищает мозг от нейротоксичности, вызванной другими мощными токсинами, включая ртуть (подозреваемый фактор в развитии болезни Альцгеймера) и оксидопамин (мощный нейротоксин, используемый учеными для искусственного развития паркинсонизма у лабораторных животных, разрушающий дофаминергические и норадренергические нейроны) [1].

Пирролохинолин хинон обладает защитным действием против ишемии (определено масштабом инфаркта), когда 10 мг/кг вводятся каждые 30 минут перед ишемией, при этом он незначительно, но менее эффективен, когда вводится немедленно после ишемии, а не предварительно (снижение до 37,6%, наблюдаемое ранее, снизилось до 18,5%). Инъекции пирролохинолин хинона обладают защитным действием у крыс, подверженных инсульту, но в связи с тем, что для инъекций использовались высокие дозы, а низкая доза была неэффективна, предварительные свидетельства не выглядят многообещающими относительно перорального приема пирролохинолин хинона с этой целью; пероральное тестирование, тем не менее, до сих пор не было проведено [1, 8].

Инъекции (внутрибрюшинные) пирролохинолин хинона в диапазоне 5–10 мг/кг у крыс в течение трех дней перед травматическим повреждением мозга дозозависимо защищали головной мозг от повреждения, при этом максимальная доза давала абсолютную защиту (определено гистологией и посттравматическим когнитивным поведением) [1, 2].

В исследовании Xing-qin Z. и соавт. было выявлено, что PQQ устраняет D-галактоз-индуцированные когнитивные нарушения. У грызунов, которые получали D-gal (50–500 мг / кг) в течение 4–8 недель, была обна-

ружена когнитивная дисфункция. Также препарат вызвал поведенческие и нейрохимические изменения, которые отображали процессы естественного старения. В данном исследовании было рассмотрено, каким образом PQQ влияет на метаболизм D-gal в организме мышей, тем самым оказывая защитные эффекты. «Y-образный лабиринт» показал, что мыши, употреблявшие D-gal, имели более низкий процент спонтанных изменений, чем контрольная группа, что указывает на меньшую рабочую память. Однако спонтанное изменение было значительно увеличено у мышей, получавших PQQ либо отдельно, либо в комбинации с D-gal. Тест «условный рефлекс пассивного избегания» выявил, что PQQ значительно улучшает когнитивные функции мышей, получавших D-gal. Мыши PQQ-группы имели большее количество ошибок и сниженное время латентного периода захода в темный отсек камеры, чем мыши D-gal-группы [9].

В рамках исследования было выявлено влияние PQQ на экспрессию гена супероксиддисмутазы (СОД<sub>1</sub> и СОД<sub>2</sub>) у мышей с D-gal-индуцированными когнитивными нарушениями. Для определения уровней экспрессии данных типов фермента была проведена RT-ПЦР. Средние уровни мРНКСОД<sub>1</sub> и в большей степени мРНКСОД<sub>2</sub> были ниже у D-gal-мышей, чем у контрольной группы. Добавление PQQ при лечении D-gal не изменяло экспрессии мРНКСОД<sub>1</sub> по сравнению с группой D-gal, но наблюдалось статистически значимое усиление экспрессии СОД<sub>2</sub> [9].

Полученные результаты позволяют говорить о том, что введение D-gal вызывает изменения, которые напоминают естественное старение у животных, в частности это когнитивная дисфункция, окислительный стресс и, как следствие, нейродегенерация.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Японские исследователи провели плацебо-контролируемое исследование двойным слепым методом, с использованием комплекса тестов для определения нейропсихологического статуса (RBANS), в котором приняли участие 65 человек в возрасте от 50 до 70 лет, заметивших у себя забывчивость (или же забывчивость была замечена членом семьи, коллегой или знакомым). Вопросы комплекса нейропсихологических тестов позволяют быстро оценить нарушения высшей нервной деятельности с различными осложнениями заболеваний головного мозга. RBANS состоит из пяти субтестов ней-

рокогнитивных парадигм: кратковременная память, визуально-пространственная/конструктивная память, язык, внимание и долговременная память. Все участники были поделены на 4 группы: № 1 — принимала натриевую соль PQQ(PQQNa<sub>2</sub>) в дозе 20 мг/сут, № 2 — PQQNa<sub>2</sub> (20 мг/сут) + КоэнзимQ<sub>10</sub> (300 мг/сут), № 3 — являлась плацебо-группой и № 4 — контрольной. Хотя с течением времени группы № 1 и № 2 показали значительно лучший общий балл в сравнении с контрольной группой, аналогичное улучшение было замечено и в группе № 3. На восьмой неделе различия в показателях кратковременной памяти были статистически значимо лучше в группе № 2, чем № 3. Для анализа кратковременной памяти испытуемые были разделены на две подгруппы в соответствии с баллами в начале исследования (с высокими и низкими баллами). Несмотря на то, что существенной разницы в показателях среди людей в подгруппе с высокими баллами не наблюдалось, вторая подгруппа (с низким баллом) показала значительно лучший результат на 8 и 16 неделях, чем плацебо-группа. Данное обстоятельство указывает на то, что люди с более низкими баллами RBANS-теста могут достичь большей степени улучшения навыков, принимая PQQNa<sub>2</sub>, чем люди с изначально высокими баллами [2].

Стоит отметить, что PQQNa<sub>2</sub> также оказывает воздействие на стресс, усталость и сон. В данном клиническом исследовании участники принимали 20 мг PQQNa<sub>2</sub> ежедневно в течение восьми недель. Результаты в короткой форме теста «Профиль эмоционального состояния» показали, что все шесть мер: бодрости, усталости, напряжения-тревоги, депрессии, гнева-враждебности и путаницы значительно улучшились после приема PQQNa<sub>2</sub>. Результаты теста Огури-Ширакава-Азума «Учёт сна» (версия для среднего и пожилого возраста) показали значительные улучшения у респондентов следующих характеристик: сонливость при пробуждении; наступление, поддержание и продолжительность сна. Для проверки результатов был измерен Питтсбургский индекс качества сна, который также показал значительные улучшения в отношении сна респондентов [2].

## ВЫВОДЫ

Нарушение работы головного мозга приводит к снижению познавательной активности, потере памяти, ухудшению визуально-пространственного восприятия и способности

воспроизводить действия с усвоенной задачей. Нейродегенеративные заболевания относятся к главным проблемам современной неврологии. На данный момент медицинская помощь таким больным сосредоточена только на симптоматическом лечении, которое не помогает пациентам восстановить потерянные когнитивные функции. Более рациональный подход заключается в том, чтобы одновременно решать проблемы нейродегенерации, с целью предотвращения дальнейшего ущерба больному, а также восстановить те функции, которые еще можно восстановить. Проведенный анализ показал, что PQQ является мощным нейропротектором, его можно включать в стандарты лечения многих НДЗ, а также использовать для их профилактики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Качанов Д. А., Лапкина Г. Я., Иванова Л. В. Нейропротективный эффект пирролохинолин хинона в лечении и профилактике нейродегенеративных заболеваний. Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин: сборник научных трудов IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов, студентов. Под ред. Л. В. Матвеевой. 2019: 182–5.
2. Mitsugu Akagawa et al. Recent progress in studies on the health benefits of pyrroloquinoline quinone. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2016; 80(1): 13–22.
3. Itoh Y., Hine K., Miura H., Uetake T., Nakano M., Takemura, Sakatani K., et al. Effect of the Antioxidant Supplement Pyrroloquinoline Quinone Disodium Salt (BioPQQ™) on Cognitive Functions. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016; 876: 319–325
4. Lu J. et al. Mitochondrial regulation by pyrroloquinoline quinone prevents rotenone-induced neurotoxicity in Parkinson's disease models. *Neuroscience Letters*. 2018; 687: 104–10.
5. Zhang Q. et al. Neuroprotective effects of pyrroloquinoline quinone against rotenone injury in primary cultured midbrain neurons and in a rat model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2016; 108: 238–251.
6. Sawmiller D. et al. Beneficial effects of a pyrroloquinolinequinone-containing dietary formulation on motor deficiency, cognitive decline and mitochondrial dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Heliyon*. 2017; 3(4).
7. Guan S. et al. Pyrroloquinoline quinone against glutamate-induced neurotoxicity in cultured neural stem and progenitor cells. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2015; 42: 37–45.
8. Nagwan Shanan et al. The effect of Pyrroloquinoline quinone and Resveratrol on the Survival and Regeneration of Cerebellar Granular Neurons. *Neuroscience Letters*. 2019; 694: 192–7.
9. Xing-qin Z., Zhi-wen Y., Ying P. et al. PQQ ameliorates D-galactose induced cognitive impairments by reducing glutamate neurotoxicity via the GSK-3 $\beta$ . Akt signaling pathway in mouse. *International Journal of Scientific Reports*. 2018; 8: 8894. DOI:10.1038/s41598-018-26962-9.

## REFERENCE

1. Kachanov D. A., Lapkina G. Ya., Ivanova L. V. Neyroprotektivnyy effekt pirrolokhinolin khinona v lechenii i profilaktike neurodegenerativnykh zabolevaniy. [Neuroprotective effect of pyrroloquinoline quinone in the treatment and prevention of neurodegenerative diseases]. Aktual'nye problemy mediko-biologicheskikh distsiplin: sbornik nauchnykh trudov IV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh, aspirantov, studentov. Pod red. L. V. Matveevoy. 2019: 182–5. (in Russian).
2. Mitsugu Akagawa et al. Recent progress in studies on the health benefits of pyrroloquinoline quinone. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2016; 80(1): 13–22.
3. Itoh Y., Hine K., Miura H., Uetake T., Nakano M., Takemura, Sakatani K., et al. Effect of the Antioxidant Supplement Pyrroloquinoline Quinone Disodium Salt (BioPQQ™) on Cognitive Functions. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016; 876: 319–325
4. Lu J. et al. Mitochondrial regulation by pyrroloquinoline quinone prevents rotenone-induced neurotoxicity in Parkinson's disease models. *Neuroscience Letters*. 2018; 687: 104–10.
5. Zhang Q. et al. Neuroprotective effects of pyrroloquinoline quinone against rotenone injury in primary cultured midbrain neurons and in a rat model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2016; 108: 238–251.
6. Sawmiller D. et al. Beneficial effects of a pyrroloquinolinequinone-containing dietary formulation on motor deficiency, cognitive decline and mitochondrial dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Heliyon*. 2017; 3(4).
7. Guan S. et al. Pyrroloquinoline quinone against glutamate-induced neurotoxicity in cultured neural stem and progenitor cells. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2015; 42: 37–45.
8. Nagwan Shanan et al. The effect of Pyrroloquinoline quinone and Resveratrol on the Survival and Regeneration of Cerebellar Granular Neurons. *Neuroscience Letters*. 2019; 694: 192–7.
9. Xing-qin Z., Zhi-wen Y., Ying P. et al. PQQ ameliorates D-galactose induced cognitive impairments by reducing glutamate neurotoxicity via the GSK-3 $\beta$ . Akt signaling pathway in mouse. *International Journal of Scientific Reports*. 2018; 8: 8894. DOI:10.1038/s41598-018-26962-9.