

УДК 612.014.2+612.08+615.373.39+615.272-038(014)+615.015+616-084+576.311.347

ПИРРОЛОХИНОЛИН ХИНОН: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗМОЖНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

©Дмитрий Александрович Качанов, Галина Яковлевна Лапкина, Александра Вячеславовна Романова, Дарья Олеговна Калякина

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова.
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

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

РЕЗЮМЕ. Пирролохинолин хинон (PQQ) — водорастворимый триглицерид-хинон, широко распространён в тканях растений и животных. Установлено, что PQQ способен оставаться стабильным до 20000 циклов окисления-восстановления, что наделяет его сильнейшими антиоксидантными свойствами, в разы превосходящими активность витамина С и полифенолов. PQQ предотвращает развитие окислительного стресса, защищая ДНК от повреждений, тормозит старение клеток и развитие связанного с ним секреторного фенотипа (SASP). Доказано, что пирролохинолин хинон — важный и необходимый компонент в рационе беременных как в период лактации, так и в неонатальный период. Это связано с тем, что PQQ увеличивает плацентарно-фетальный кровоток, способствуя активному поступлению питательных веществ к плоду. Помимо этого, пирролохинолин хинон действует как потенциальный фактор роста, стимулируя активацию ключевого фермента пролиферации и выживания клеток — ERK 1/2 киназы. Актуальным является антидиабетический эффект PQQ, который осуществляется посредством увеличения биогенеза митохондрии и ингибирования фермента резистентности к инсулину — протеинфосфатазы РТР1В. Также описаны гепатопротекторные свойства пирролохинолин хинона при неалкогольной жировой болезни печени у новорожденных и детей и положительные терапевтические эффекты при лечении ревматоидного артрита. Наряду с вышеперечисленными свойствами, отмечается способность пирролохинолин хинона индуцировать апоптоз опухолевых клеток через активацию митохондриально-зависимых путей, вызывающих осмотический лизис клетки и высвобождение белков апоптоза. Вместе с тем противоопухолевый эффект PQQ осуществляется влиянием на клеточную пролиферацию путем уменьшения циклинзависимых киназ, что приостанавливает клеточное деление: клетки фиксируются в фазах G0/ G1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пирролохинолин хинон, PQQ, антиоксидант, АФК, окислительный стресс, SASP, иммунная система, онтогенез, репродуктивная система, апоптоз, митохондриальная пора.

PYRROLOQUINOLINE QUINONE: PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF POSSIBLE USE AS A MEDICINAL PRODUCT

© Dmitrii A. Kachanov, Galina Ya. Lapkina, Aleksandra V. Romanova, Darya O. Kalyakina

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

Contact Information: Dmitrii A. Kachanov – 6th year student of the Faculty of Medicine. E-mail: Dmitrii.Kachanov@szgmu.ru

ABSTRACT. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) is a water-soluble triglyceride-quinone, widely distributed in the tissues of plants and animals. It has been established that PQQ is able to remain stable up to 20,000 redox cycles, which leads to its strongest antioxidant properties, with different efficiencies of vitamins C and polyphenols. PQQ prevents the development of oxidative stress, which causes DNA from a virus that inhibits cell aging and its associated secretory phenotype (SASP). It is proved that pyrroloquinoline quinone is an important and necessary component in the diet of pregnant women, both during lactation and in the neonatal period. This is due to the fact that PQQ increases placental-fetal blood flow, contributing to the active intake of nutrients to the fetus. In addition, pyrroloquinoline quinone acts as a potential growth factor, stimulating the activation of the key enzyme proliferation and cell survival - ERK 1/2 kinase. The antidiabetic effect of PQQ, which is carried out by increasing the mitochondrial biogenesis and inhibition of the insulin-protein phosphatase resistance enzyme PTP1B, is relevant. Also described are the hepatoprotective properties of pyrroloquinoline quinone in non-alcoholic fatty liver disease in infants and children and the positive therapeutic effects in the treatment of rheumatoid arthritis. Along with the above properties, the ability of pyrroloquinoline quinone to induce apoptosis of tumor cells through the activation of mitochondria-dependent pathways that cause osmotic cell lysis and the release of apoptosis proteins is noted. At the same time, the antitumor effect of PQQ is affected by affecting cell proliferation by reducing cyclin-dependent kinases, which stops cell division: cells are fixed in the G0/G1 phases.

KEY WORDS: pyrroloquinoline quinone, PQQ, antioxidant, ROS, oxidative stress, SASP, immune system, ontogenesis, reproductive system, apoptosis, mitochondrial permeability transition pore.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблемы репродуктивного здоровья у населения, недоношенность и отклонения в развитии у детей, опухолевые заболевания, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния являются важной проблемой современной медицины. Для их профилактики и лечебной коррекции, согласно результатам многих зарубежных исследований, можно применять пирролохинолин хинон (PQQ). Отмечается положительное влияние PQQ на репродуктивную систему (увеличение площади плацентарной поверхности, улучшение питания плода), неонатальное развитие (адекватное формирование иммунной системы, улучшение «плазменного статуса»: увеличение общего белка плазмы, концентрации альбумина, восстановленной формы глутатиона). Также некоторыми авторами описывается тормозное влияние PQQ на процесс резорбции костной ткани при заболеваниях опорно-двигательного аппарата и инициирующее на процесс апоптоза опухолевых клеток.

Антиоксидантный потенциал PQQ обеспечивает исключительную защиту клеток от окислительного стресса, что сохраняет структуру и функции тканей и органов в условиях патологических процессов и старения.

Способность пирролохинолин хинона влиять на множество физиологических и биохимических процессов также проявляется в контроле гликемического и липидемического статусов.

Указанные положительные терапевтические эффекты пирролохинолин хинона - основание для дальнейшего изучения его свойств и влияния на организм человека.

Цель исследования – изучение возможностей использования пирролохинолин хинона в профилактических и терапевтических целях, а также анализ его фармакодинамических особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ зарубежных статей, посвященных изучению влияния PQQ при различных патологических состояниях. В анализ были включены результаты доклинических исследований, проведенных за период с 2014 по 2019 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Антиоксидантный эффект

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что восстановленная форма PQQ обладает антиоксидантной способностью.

Пирролохинолин хинон восстанавливается до PQQ2H в реакциях с NADPH, глутатионом или цистеином. Активность PQQH2 по поглощению гидроксильных радикалов и «гашению» синглентных форм кислорода оказалась соответственно в 7,4 раза и в 6,3 раз выше, чем у витамина С. Кроме того, было выяснено, что PQQH2 подавляет прооксидантный эффект α -токофероксильных радикалов, быстро восстанавливая их в α -токоферол. Данная особенность важна в отношении функционирования нервной системы – в проведенных исследованиях PQQ предотвращает вызванную окислительным стрессом гибель нейронов, снижая количество активных форм кислорода (АФК) и предотвращая их воздействие на клетку [1].

Изученная способность PQQ защищать клетки от окислительного стресса играет важную роль в предотвращении мышечной атрофии при кахексии, крайней степени истощения организма, характеризующейся значительным снижением веса, потерей мышечной и жировой масс [2]. В истощенных скелетных мышцах отмечается повышенное количество АФК, активирующих две основные убиквитин лигазы, отражающие активность протеасомной системы деградации и процессинга белков: F-box белок мышечной атрофии (MAFbx) и MuRF1 (мышечный RING finger белок). MuRF1 и MAFbx, мышечно-специфические E3-лигазы, способствуют разрушению миофибриллярного белка, что приводит к уменьшению мышечного волокна и развитию атрофического состояния. В исследовании отмечается, что использование пирролохинолин хинона снижает количество АФК, что препятствует повышению активности MAFbx и MuRF-1 и уменьшению диаметра микротрубочек.

В исследовании Куо Y. et al. отмечается, что PQQ активирует главный регулятор митохондриального биогенеза ген *PGC-1 α* , что играет большую роль в сохранении мышечной массы при ее структурных и трофических изменениях. Помимо этого, PQQ блокирует TNF-подобный слабый индуктор апоптоза (TWEAK); универсальный транскрипционный фактор, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла (NF- κ B); щелочную фосфатазу (ALP) и убиквитин-протеасомную систему (UPS) [3].

Среди прочих негативных эффектов накопление АФК в условиях дефицита эстрогенов способствует прогрессированию постменопаузального остеопороза — мультифактор-

ного системного заболевания скелета, характеризующегося уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышенной ломкости костей. Снижение уровня эстрогенов повышает резорбцию костной ткани, снижает остеогенез и прочность костей. Основная причина остеопороза - дефицит эстрогена, который в качестве добавок для лечения практически не используется из-за повышенного риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, рака шейки матки и молочной железы. Стареющие остециты могут оказывать негативное воздействие на микроокружение тканей, приобретая ассоциированный со старением секреторный фенотип SASP. Это комплекс провоспалительных цитокинов, хемокинов и внеклеточных матричных деградирующих белков. Стареющие клетки под влиянием SASP превращаются в провоспалительные клетки, что увеличивает риск их малигнизации. Доказано, что добавление PQQ в принимаемую диету играет важную роль в предотвращении развития постменопаузального остеопороза путем блокирования оксидативного стресса и остеокластической резорбции кости. Пирролохинолин хинон стимулирует остеобластическое образование костной ткани, предотвращает старение остеocyта и приобретение клеткой SASP [4].

Влияние на рост и развитие

Плацентарная ткань - единственное место контакта между плодом и матерью во время беременности. Состояние плаценты тесно связано со здоровьем и развитием плода, так как плацентарная ткань играет ключевую роль в обеспечении ребенка питательными веществами, защите от бактериальных и вирусных инфекций, а также в производстве гормонов, поддерживающих нормальное течение беременности. Использование PQQ в рационе матери, которое напрямую влияет на морфологию, кровоток и эндокринную функцию плаценты, приводит к значительному увеличению площади плацентарной поверхности [5]. Одним из путей, с помощью которого плацента осуществляет эндокринные функции, является сигнальный путь JAK/STAT (через янус-киназы и сигнальные белки трансдукции и активаторы транскрипции), используемый различными цитокинами, интерферонами, факторами роста и связанными с ними молекулами. Доказано, что PQQ регулирует внутриклеточную активацию пути JAK/STAT, являющегося незаменимым и клю-

чевым во многих биологических процессах, включая иммунитет и воспалительные реакции [6]. Плацентарно-фетальный кровоток улучшается при системной вазодилатации матери оксидом азота (NO). В исследовании установлено, что PQQ увеличивает содержание индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) в плаценте и плазме, что повышает концентрацию NO. Повышенный уровень оксида азота увеличивает маточный кровоток, стимулируя поступление питательных веществ к плоду. Сообщается, что NO является ключевым регулятором ангиогенеза и эмбриогенеза, а также роста плаценты и плода [5, 6].

Не менее важную роль для роста и развития во время и после лактации играет молозиво. Есть данные, что молозиво и молоко содержат различные антиоксиданты, в том числе супероксиддисмутазу (SOD), глутатионпероксидазу (GSH-Px) и глутатион (GSH). Также в состав входят иммуноглобулины, главным образом IgG, который обеспечивает гуморальную защиту новорожденного до формирования собственной иммунной системы. IgA защищает от местных патогенов, комменсальных бактерий и пищевых антигенов. В исследовании, посвященном влиянию PQQ на репродуктивные показатели свиноматок в период гестации и лактации, отмечается значительное увеличение активности SOD и GSH-Px, повышение концентрации IgG, IgA и IgM в молозиве за счет добавления натриевой соли PQQ (PQQNa₂) во время беременности и в период кормления. Данные показатели напрямую говорят о способности PQQ укреплять гуморальный и мукозальный иммунитет плода [7].

Также влияние пирролохинолин хинона на рост и развитие демонстрируется в проведенном опыте с цыплятами-бройлерами, получавшими в качестве добавки PQQ. У птиц наблюдалось улучшение показателей роста, состава плазмы крови (улучшение «плазменного статуса»: увеличение общего белка плазмы, концентрации альбумина, восстановленной формы глутатиона). И напротив, у животных, получающих питание без содержания PQQ, наблюдались негативные системные реакции — замедление темпов роста, снижение дыхательного коэффициента (иллюстрирует снижение базальной скорости метаболизма), иммунодефицитные состояния, нарушения в работе репродуктивной системы [8]. В культивируемых фибробластах мыши PQQ действовал как потенциальный фактор роста,

стимулируя активацию митоген-активируемую протеинкиназу ERK 1/2 киназы, играющей ключевую роль в пролиферации и выживании клеток. Также PQQ значительно усиливал пролиферацию в культуре эпителиальных клеток A431 человека, активируя рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Молекулярные механизмы влияния пиррохинолин хинона на указанные процессы окончательно еще не выяснены. Однако данные исследований свидетельствуют о том, что PQQ оказывает особые эффекты, подобные действию фактора роста [9].

Антидиабетический эффект

В исследовании Akagawa M. et al. была выявлена положительная динамика влияния PQQ на организм диабетических крыс. Предполагается, что PQQ повышает активность промотора PGC-1 α , стимулирующего специфические митохондриальные и ядерные факторы транскрипции — Tfam (Mitochondrial transcription factor A) и NRF-1, NRF-2 (Nuclear respiratory factor 1, 2) соответственно. Активируются гены ядерного и митохондриального генома, необходимые для построения митохондрии. Второй возможный механизм антидиабетического эффекта - влияние PQQ на протеинфосфатазу РТР1В. Ряд доказательств указывает на критическую роль РТР1В в резистентности к инсулину. Она катализирует дефосфорилирование остатков тирозина в инсулиновом рецепторе, тем самым дезактивирует его, способствуя резистентности к инсулину и приводя к сахарному диабету 2 типа. PQQ ингибирует протеинфосфатазу РТР1В и усиливает поглощение глюкозы посредством транслокации GLUTa-4 в мышечных волокнах. По результатам проведенного опыта было доказано, что пероральное введение PQQ в течение двух недель улучшало нарушенную толерантность к глюкозе у мышей с сахарным диабетом 2 типа [1].

Гепатопротекторное действие PQQ

В недавнем исследовании Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени была доказана эффективность PQQ в профилактике неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита во время беременности и кормления грудью. Было описано, что несбалансированная диета матери (диета по «западному типу», с высоким уровнем потребления жиров и простых углеводов) во время беременности и лактации вызывает дисбактериоз с ранним критическим сниже-

нием численности кишечной микробиоты у ребенка, начиная с 3 недели его постнатального развития. Происходит снижение численности *Parabacteroides* и *Lactobacillus* и увеличение количества патогенных *Prevotellaceae*. Известно, что микробиом у новорожденных служит прямым индуктором развития иммунной системы, поэтому при изменении его нормального состава происходит развитие патологических иммунных реакций. Предположительно, высвобожденные липополисахариды грамотрицательных *Prevotellaceae* провоцируют активацию макрофагов BMDM (bone marrow — derived macrophage) и дисрегуляцию их метаболических процессов — переход на метаболизм Варбурга (переход с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз), подавляют экспрессию гена белков плотных контактов-1 (компоненты соединительного комплекса, связывающие соседние эпителиальные клетки; являются маркерами барьерной функции кишечника). Иницируются воспалительные процессы, увеличивается образование коллагеновых фибрилл в печени, потеря ретиноидов гепатоцитами, а также образование АФК в макрофагах. Описано, что при добавлении к пище добавки PQQ (даже при условии несбалансированного питания по «западному типу» у крысят) наблюдается снижение прогрессирования реактивных изменений (стеатоза и фиброза) в печени или полная нормализация структуры и функции органа. В проведенных анализах было отмечено снижение экспрессии генов, модифицирующих внеклеточный матрикс (*COL3A1*, *Timp1*, *ACTA2*, *Tgfb1*) и генов-маркеров провоспалительных макрофагов (*CCR2*, α M, *CD11b*, *LY6C*, *IL-6*, *NOS2* и др.) при использовании в питании PQQ. Выявлено снижение численности *Prevotellaceae*, возобновление уровня экспрессии гена белков плотных контактов-1 (*Tjp1*), восстановление метаболизма макрофагов (по снижению содержания свободного NADH, свидетельствующего об активном окислительном фосфорилировании). Многочисленные данные исследования позволяют говорить о том, что PQQ может стать мерой профилактики развития НАЖБП и стеатогепатита у новорожденных и детей [9].

Противоопухолевое действие PQQ

Одним из интересных эффектов PQQ является прямое его влияние на индуцирование апоптоза твердых опухолевых клеток

[10]. Известно, что повреждение мембраны митохондрий стимулирует генерацию АФК-клеточных индукторов апоптоза по внутреннему пути через активацию митохондриальной Ca^{2+} -зависимой поры (mPTP). Открытие mPTP во внутренней мембране сопровождается падением мембранного потенциала, поступлением воды и ионов в матрикс, набуханием и разрывом внешней мембраны митохондрии. В результате осмотического шока происходит высвобождение белков апоптоза: белка индуцирующего фактора; вторичного митохондриального активатора каспаз; некоторых прокаспаз и других проапоптотических белков, что запускает апоптоз. Также открытие митохондриальной поры обеспечивает повышенную проницаемость и выход через нее цитохрома С. В цитоплазме цитохром С связывается с белком Araf-1 и формирует апоптосому. Затем через ряд реакций образуются каспазы-9, -3 и -7, которые и расщепляют структурные белки, приводя к появлению биохимических и морфологических признаков апоптоза [11]. Результаты исследования показали, что PQQ повышает концентрацию АФК в поврежденной клетке. Пирролохинолин хинон снижает митохондриальный мембранный потенциал путем транслокации проапоптотических белков ВНЗ в митохондрии. ВНЗ белки запускают апоптоз, активируя Вах-регулятор апоптоза и Вах-митохондриальный белок индуцирования апоптоза, способствующий потере мембранного потенциала и высвобождению цитохрома С. Кроме того, ВНЗ индуцируют повышение проницаемости митохондриальной мембраны (MOMP) и собственно сам апоптоз. Изменение мембранного потенциала, выход цитохрома С нарушают процесс окислительного фосфорилирования, что приводит к снижению АТФ, увеличению АФК, увеличению проапоптотических и апоптотических белков, активации каспаз и запуску апоптоза. В результатах исследования отмечается, что PQQ уменьшает количество клеток, входящих в клеточный цикл. Предполагается, что это связано со снижением экспрессии циклинзависимых киназ, участвующих в смене фаз клеточного цикла (*CDK4*, *CDK6*): циклина D1- белка (регулятора фазового перехода G1/S-фаз клеточного цикла), ингибированием циклина А (регулятора прогрессирования клеточного цикла посредством физического взаимодействия с циклинзависимыми киназами) и циклина В (необходим

для прогрессирования клеток в митотическую фазу клеточного цикла и выхода из нее). Авторы делают вывод о том, что PQQ может запускать процесс запрограммированной гибели раковой клетки, проявляя противоопухолевые свойства [10].

Влияние PQQ на заболевания опорно-двигательного аппарата

В исследовании Zhongbing L. и соавторов сообщается о терапевтическом эффекте PQQ при ревматоидном артрите (РА) – системном воспалительном заболевании соединительной ткани со сложным аутоиммунным патогенезом. В статье отмечается, что основным участником воспалительных реакций в суставах при РА являются фибробластоподобные синовиоциты (FLSs), в которых происходит патологическая активация ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B; фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточной пролиферации; нарушение сигнального пути NF- κ B приводит к развитию аутоиммунных и онкологических заболеваний). Также происходит инициация путей MAP-киназ различных подсемейств, сигнальный каскад которых вовлечен в регуляцию врожденного и адаптивного иммунного ответа. NF- κ B, транслоцируясь в ядро, опосредует устойчивость FLSs к апоптозу, совместно с MAP-киназами модулирует экспрессию генов различных провоспалительных медиаторов и протеаз: интерлейкинов (Ил-6, Ил-1 β), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и матриксных металлопротеиназ (ММП), участвующих в разрушении костной и хрящевой ткани сустава.

Для того, чтобы доказать положительное влияние PQQ на течение РА, была проведена серия исследований на линии синовиальных клеток человека (SW982), стимулированных интерлейкином -1 β для моделирования каскада реакций, происходящих *in vivo* в синовиоцитах при РА. При обработке культуры клеток PQQ наблюдалось значительное снижение продукции ММП-1 (протеиназы, которая деградирует нативные фибриллярные коллагены во внеклеточном матриксе), ММП-3 (протеиназы, приводящей к деградации протеогликанов и коллагенов IV и IX типов, к денатурации коллагенов I и II типов, фибронектина, желатина и ламинина) и провоспалительных медиаторов — ФНО- α и ИЛ-6. Предполагается, что положительный эффект PQQ осуществляется за счет ослабления ядерной транслокации NF- κ B и ингибирования

сигнальных путей MAPK, однако точный молекулярный механизм еще неизвестен.

Помимо исследований *in vitro* на культуре клеток SW982 были проведены исследования на мышцах с коллаген-индуцированным артритом (CIA). Согласно макроскопической оценке и гистологическому анализу тканей голеностопных суставов, PQQ ослаблял тяжесть артрита у мышцей CIA: уменьшались эритема и отек в области сустава, снижалась синовиальная гиперплазия и инфильтрация тканей иммунными клетками [12].

ВЫВОДЫ

Приведенные выше данные подтверждают способность PQQ положительно влиять на многие физиологические процессы, а также тормозить патологические реакции, приводящие к возникновению и прогрессированию различных неинфекционных заболеваний. Одной из ключевых особенностей, обуславливающих его биологические эффекты, является высокая антиоксидантная активность. Благодаря ей PQQ обладает способностью защищать клетки от окислительного стресса, что, в частности, предотвращает развитие мышечной атрофии при кахексии и остеопороза в постменопаузальный период. Не менее важным является факт положительного влияния пирролохинолин хинона на процессы роста и развития. Под влиянием PQQ происходит увеличение концентрации индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), что приводит к улучшению плацентарно-фетального кровотока за счет дилатации сосудов, стимуляции ангиогенеза и, следовательно, способствует нормальному росту и развитию плода. Также PQQ оказывает стимулирующее действие на иммунную систему, повышая количество иммуноглобулинов и способствуя активной экспрессии генов ферментов антиоксидантной системы. Особенно актуальным ввиду распространенности онкологических заболеваний является противоопухолевый эффект PQQ. Предположительно, эффект осуществляется посредством двух механизмов – подавляется образование ассоциированного со старением секреторного фенотипа (SASP), являющегося индуктором малигнизации клеток, и активируется апоптоз твердых опухолевых клеток. Кроме этого, в последних исследованиях показано положительное влияние пирролохинолин хинона на течение таких заболеваний, как диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), рев-

матоидный артрит, что делает возможным широкое применение PQQ в терапии данных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akagawa M., Nakano M., Ikemoto K. Recent progress in studies on the health benefits of pyrroloquinoline quinone. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2016; 80(1): 13–22. DOI: 10.1080/09168451.2015.1062715.
2. Tongtong X. et al. Pyrroloquinoline quinone attenuates cachexia-induced muscle atrophy via suppression of reactive oxygen species. *J Thorac Dis.* 2018 May; 10(5): 2752–59. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.112
3. Kuo Y. et al. Pyrroloquinoline Quinone Resists Denervation-Induced Skeletal Muscle Atrophy by Activating PGC-1 α and Integrating Mitochondrial Electron Transport Chain Complexes. *PLoS One.* 2015 Dec 8; 10(12): e0143600. DOI: 10.1371/journal.pone.0143600. eCollection 2015.
4. Qinghe G. et al. Pyrroloquinoline Quinone Prevents Estrogen Deficiency-Induced Osteoporosis by Inhibiting Oxidative Stress and Osteocyte Senescence. *Int J Biol Sci.* 2019; 15(1): 58–68. Published online 2019 Jan 1. DOI: 10.7150/ijbs.25783
5. Wang J. et al. Dietary supplementation of pyrroloquinoline quinone disodium protects against oxidative stress and liver damage in laying hens fed an oxidized sunflower oil-added diet. Cambridge University Press: 03 February; 2016: 1129–36.
6. John J. et al. The JAK-STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention. *Annu Rev Med.* Author manuscript; available in PMC 2017 Oct 10. Published in final edited form as: *Annu Rev Med.* 2015; 66: 311–28. DOI:10.1146/annurev-med-051113-024537
7. Zhang B. et al. Transcriptome analysis of the effect of pyrroloquinoline quinone disodium (PQQ·Na₂) on reproductive performance in sows during gestation and lactation. *J Anim Sci Biotechnol.* 2019 Aug 7; 10: 62. DOI: 10.1186/s40104-019-0369-y. eCollection 2019.
8. Wang J. et al. Effects of dietary pyrroloquinoline quinone disodium on growth, carcass characteristics, redox status, and mitochondria metabolism in broilers. *Poultry Science.* 2015; 94: 215–25.
9. Jacob E. Friedman et al. Pyrroloquinoline quinone prevents developmental programming of microbial dysbiosis and macrophage polarization to attenuate liver fibrosis in offspring of obese mice. *Hepatology Communications.* 2018 Mar; 2(3): 313–28. DOI: 10.1002/hep4.1139.
10. Zhihui M. et al. Pyrroloquinoline Quinone Induces Cancer Cell Apoptosis via Mitochondrial-Dependent Pathway and Down-Regulating Cellular Bcl-2 Protein Expression. *J Cancer.* 2014; 5(7): 609–624. Published online 2014 Jul 29. DOI: 10.7150/jca.9002

11. Пожилова Е. В. и соавторы. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности фармакологической модуляции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2014: 13–9.
12. Zhongbing L. et al. Pyrroloquinoline Quinone Decelerates Rheumatoid Arthritis Progression by Inhibiting Inflammatory Responses and Joint Destruction via Modulating NF- κ B and MAPK Pathways. *Inflammation.* 2016; 39: 248–56.

REFERENCE

1. Akagawa M., Nakano M., Ikemoto K. Recent progress in studies on the health benefits of pyrroloquinoline quinone. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2016; 80(1): 13–22. DOI: 10.1080/09168451.2015.1062715.
2. Tongtong X. et al. Pyrroloquinoline quinone attenuates cachexia-induced muscle atrophy via suppression of reactive oxygen species. *J Thorac Dis.* 2018 May; 10(5): 2752–59. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.112
3. Kuo Y. et al. Pyrroloquinoline Quinone Resists Denervation-Induced Skeletal Muscle Atrophy by Activating PGC-1 α and Integrating Mitochondrial Electron Transport Chain Complexes. *PLoS One.* 2015 Dec 8; 10(12): e0143600. DOI: 10.1371/journal.pone.0143600. eCollection 2015.
4. Qinghe G. et al. Pyrroloquinoline Quinone Prevents Estrogen Deficiency-Induced Osteoporosis by Inhibiting Oxidative Stress and Osteocyte Senescence. *Int J Biol Sci.* 2019; 15(1): 58–68. Published online 2019 Jan 1. DOI: 10.7150/ijbs.25783
5. Wang J. et al. Dietary supplementation of pyrroloquinoline quinone disodium protects against oxidative stress and liver damage in laying hens fed an oxidized sunflower oil-added diet. Cambridge University Press: 03 February; 2016: 1129–36.
6. John J. et al. The JAK-STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention. *Annu Rev Med.* Author manuscript; available in PMC 2017 Oct 10. Published in final edited form as: *Annu Rev Med.* 2015; 66: 311–28. DOI:10.1146/annurev-med-051113-024537.
7. Zhang B. et al. Transcriptome analysis of the effect of pyrroloquinoline quinone disodium (PQQ·Na₂) on reproductive performance in sows during gestation and lactation. *J Anim Sci Biotechnol.* 2019 Aug 7; 10: 62. DOI: 10.1186/s40104-019-0369-y. eCollection 2019.
8. Wang J. et al. Effects of dietary pyrroloquinoline quinone disodium on growth, carcass characteristics, redox status, and mitochondria metabolism in broilers. *Poultry Science.* 2015; 94: 215–25.
9. Jacob E. Friedman et al. Pyrroloquinoline quinone prevents developmental programming of microbial dysbiosis and macrophage polarization to attenuate liver fibrosis in offspring of obese mice. *Hepatology*

- Communications. 2018 Mar; 2(3): 313–28. DOI: 10.1002/hep4.1139.
10. Zihui M. et al. Pyrroloquinoline Quinone Induces Cancer Cell Apoptosis via Mitochondrial-Dependent Pathway and Down-Regulating Cellular Bcl-2 Protein Expression. *J Cancer*. 2014; 5(7): 609–624. Published online 2014 Jul 29. DOI: 10.7150/jca.9002.
 11. Pozhilova E. V. i sovtory. Regulyatornaya rol' mitokhondrial'noy pory i vozmozhnosti farmakologicheskoj modulyatsii. [The regulatory role of mitochondrial pores and the possibility of pharmacological modulation]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2014: 13–9 (in Russian).
 12. Zhongbing L. et al. Pyrroloquinoline Quinone Decelerates Rheumatoid Arthritis Progression by Inhibiting Inflammatory Responses and Joint Destruction via Modulating NF- κ B and MAPK Pathways. *Inflammation*. 2016; 39: 248–56.