

Идебенон: КОГДА АНТИОКСИДАНТ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ АНТИОКСИДАНТОМ

Реферативный перевод

Gueven N.^a, Ravishankar P.^a, Eri R.^b, Rybalka E.^c

^a Школа фармации и фармакологии, Колледж здравоохранения и медицины, Университет Тасмании, Хобарт, TAS, Австралия

^b Школа медицинских наук, колледж здравоохранения и медицины, Университет Тасмании, Лонсестон, TAS, Австралия

^c Университет Виктории, Институт здоровья и спорта, Мельбурн, Виктория, Австралия

1. ИСТОРИЧЕСКИЙ КОНТЕКСТ

Идебенон — хорошо известное соединение, разработанное в начале 1980 г. компанией Takeda Pharmaceuticals в качестве препарата против снижения когнитивной функции / деменции. Чтобы понять результаты и противоречия в современной литературе на тему этой молекулы, необходимо понимать ее историю. В 1970-х и 80-х гг. было гораздо меньше известно о молекулярных событиях, связанных со снижением когнитивных способностей и деменцией. В то время существовала одна выдающаяся теория, объяснявшая патологию деменции возрастными необратимыми изменениями структуры и функции сосудов [1, 2]. В частности, предполагалась роль снижения мозгового кровотока, использования кислорода или объема крови [3], дисфункции холинергической системы, которая ограничивает ток крови [4, 5] а также отложения бляшек [6] или патологических состояний, таких как атеросклероз мозга [4]. После установления связи между изменениями сосудов мозга и присутствием свободных радикалов (т. е. реакционноспособных соединений кислорода [PCK]) и пероксидным окислением липидов [7] появилось мнение, что липофильные антиоксиданты, такие как кофермент Q и витамин E, должны дать терапевтический эффект [8]. Было известно, что CoQ₁₀ действует как каталитический антиоксидант при химическом восстановлении убихинона в убихинол, приобретающий антиоксидантную активность. Также сообщается, что CoQ₁₀ защищает от перекисного окисления липидов *in vitro* [9] и *in vivo* [10]. Однако CoQ₁₀ представляет собой крупную нерастворимую молекулу с ограниченным всасыванием в кишечнике

и биодоступностью. Таким образом, был разработан аналог CoQ₁₀ с лучшими фармако-химическими характеристиками, но по существу, аналогичной молекулярной активностью, и на рынке появился препарат на основе новой молекулы, отличающейся от природного CoQ₁₀. Идебенон представлялся идеальным препаратом, обладающим такой же активной в окислительно-восстановительных реакциях бензохиноновой функциональной группой, как и CoQ₁₀, но большей растворимостью за счет значительно более короткой липофильной боковой цепи, которая также содержала концевую гидроксильную группу для повышения полярности (рис. 1).

На основании ожиданий, что идебенон является лучшим аналогом CoQ₁₀ и, следовательно, лучшим антиоксидантом для противодействия индуцированным стрессом изменениям сосудов при деменции, опубликовано множество исследований, подтвердивших ожидаемые результаты. Исследования на изолированных митохондриях показали антиоксидантную активность, снижение пероксидного окисления липидов и набухания митохондрий [11–13], что также было подтверждено *in vivo* [14]. Сходным образом, идебенон предотвращал индуцированный PCK синтез простагландинов и агрегацию тромбоцитов, что указывает на антиоксидантную функцию [15].

В соответствии с основной гипотезой, идебенон исследовался на ряде моделей сосудистых заболеваний головного мозга, таких как инсульт [16, 17], экспериментальная ишемия [18], гипертензия [19, 20], гипоксия [21], а также поведенческих моделях, отражающих патологическую физиологию болезни при демен-

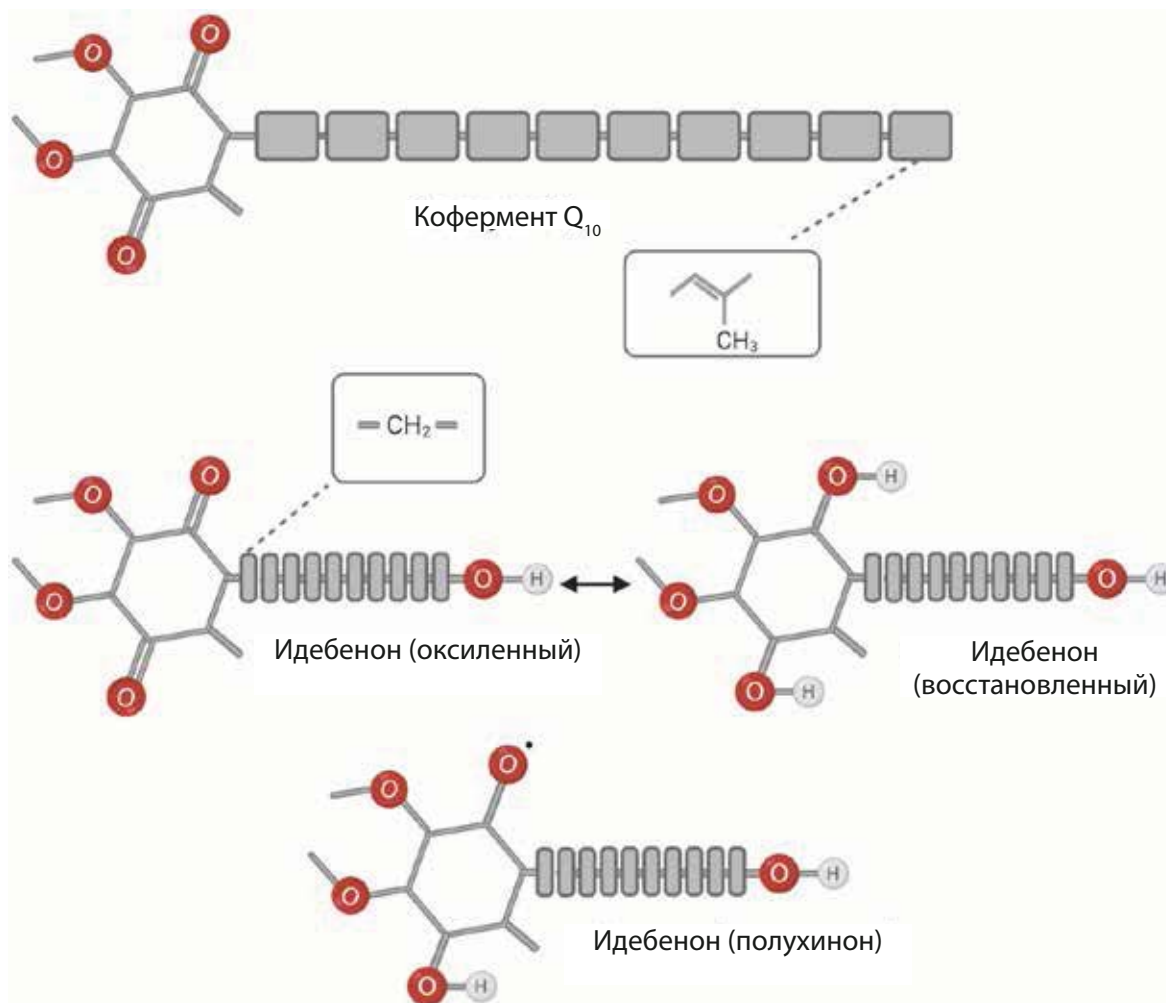


Рис. 1. Сравнение строения идебенона и CoQ₁₀. В дополнение к бензохиноновой функциональной группе, общей для обеих молекул, хвост CoQ₁₀ содержит десять изопрениловых (CH₂–CH–C(CH₃)–CH₂) субъединиц, тогда как идебенон содержит 10 метиленовых (CH₂) субъединиц и концевую гидроксильную группу. Двухэлектронное восстановление идебенона под действием NQO1 образует активную гидрохиноновую форму, тогда как при одноэлектронном восстановлении образуется нестабильный полухинон.

ции [22, 23]. Доклинические данные, согласующиеся с усилением мозгового кровотока под действием антиоксидантов [24] и, вероятно, также снижением холинергических нарушений [23, 25, 26], поддерживали терапевтическое применение идебенона. Эти данные были дополнительно подкреплены несколькими доклиническими исследованиями с моделированием деменции, в которых идебенон не только показал мощную цитопротективную активность [20, 21] и улучшение кругооборота нейромедиатора [23, 26, 27], но также снижал неврологические нарушения [19], улучшал память [17, 18, 28] и нормализовал поведение [22]. Однако при более близком рассмотрении даже эти ранние исследования содержат противоречия. Например, хотя для демонстрации активности на изолированных митохондриях требовались микромолярные дозы [13, 29, 30], в центральной нервной системе (ЦНС) были обнаружены только наномолярные

концентрации и только в течение короткого времени [16, 31]. До этого момента данное расхождение в значительной мере не понято и не объяснено. Кроме того, имеется лишь очень ограниченная информация о том, в какой степени идебенон распределяется между различными клеточными компонентами (например, в цитоплазме, мембранах и митохондриях) и может ли такое распределение быть тканеспецифичным и различаться *in vitro* и *in vivo*.

2. ХИМИЧЕСКИЙ КОНТЕКСТ

Идебенон представляет собой бензохинон (рис. 1), и, как все хиноны (включая CoQ₁₀), может принимать и отдавать электроны. Именно эта специфическая активность является основой представления о действии идебенона как антиоксиданта и переносчика электронов в клеточном контексте. Для химического восстановления хинонов в клетках

и тканях есть два основных пути [32]. Восстановление одним электроном возможно под действием клеточных редуктаз, таких как ферменты р450, участвующие в детоксикации. Однако одноэлектронное восстановление дает нестабильный полухинон, образующий супероксид и, следовательно, связанный со значительной токсичностью. Учитывая, что в организм попадает много природных хиноновых соединений, например, с пищей (витамин К), этот возможный источник токсичности нейтрализуется в клетках за счет механизма двухэлектронного восстановления. В случае идебенона это происходит под действием НАД (Ф) Н-хиноноксиредуктазы 1 (NQO1), генерирующей стабильную форму гидрохинона, которую можно считать активной формой молекулы. Теперь эта активированная молекула идебенона может отдавать электроны для детоксикации радикалов [32], а также в дыхательную цепь митохондрий, чтобы способствовать выработке аденозинтрифосфата (АТФ) [33, 34]. Эти характеристики подтверждаются несколькими публикациями, в которых описана токсичность идебенона и/или отсутствие эффективности в тест-системах с низким количеством или отсутствием NQO1 [35]. Необходимо подчеркнуть, что NQO1 является частью физиологической реакции клеток на стресс и легко активируется во многих типах клеток и тканей посредством пути Keap/Nrf2/ARE [36], что, в свою очередь, влияет на биологическую активность идебенона. Фактически, сообщалось, что идебенон сам по себе активирует NQO1 *in vivo*; это дает основания полагать, что идебенон индуцирует свою собственную систему биоактивации [37]. Это вызывает вопрос: в какой степени идебенон является прямым антиоксидантом?

3. ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ИДЕБЕНОН ПРЯМЫМ АНТИОКСИДАНТОМ?

На основании большого количества исследований *in vitro* и *in vivo*, идебенон часто описывают как мощный антиоксидант [32, 38], но так ли убедительны доказательства? Во многих исследованиях сообщается, что биологически активированный идебенон может эффективно защищать от окислительного стресса во многих тест-системах, что говорит в пользу его антиоксидантной активности. Однако на интерпретацию результатов очень влияет ожидание, что идебенон должен действовать как прямой антиоксидант. Не подлежит сомнению, что идебенон содержит хиноновую функциональную группу, активную в окислительно-восстановительных реакциях, которая, в принципе, может служить донором электронов для детоксикации радикалов [32].

Фактически, в исследованиях на грызунах неизменно сообщается об антиоксидантных эффектах

идебенона [48–50], при этом в тканях-мишенях обнаруживаются лишь очень низкие наномолярные концентрации [16, 31, 51]. Кроме того, концентрации идебенона в плазме колеблются из-за короткого времени полувыведения без значительных признаков накопления в тканях после многократного введения [16, 31]. Хотя данных о концентрации идебенона в тканях людей нет, вероятно, что фармакокинетические характеристики соединения, полученные на подопытных животных, можно перенести на людей на основании описанных концентраций в плазме [52, 53]. Поскольку очевидно, что все эти характеристики расходятся с прямой и устойчивой антиоксидантной активностью идебенона, возникает очевидный вопрос: каким образом идебенон может защитить от окислительного стресса?

В целом, современные данные дают веские основания полагать, что идебенон действует не как прямой антиоксидант, а повышает способность клеток противостоять окислительному стрессу за счет активации их физиологических защитных механизмов и снижения образования окислительных радикалов. Однако имеются значительные сомнения, что защита от повреждений под действием РСК является единственной молекулярной активностью идебенона, придающей ему цитопротективные свойства.

4. УЛУЧШАЕТ ЛИ ИДЕБЕНОН ФУНКЦИЮ МИТОХОНДРИЙ И МЕТАБОЛИЗМ?

В нескольких исследованиях *in vivo* описаны защитные эффекты идебенона в моделях разных заболеваний без влияния на окислительный стресс. Например, идебенон предохранял функцию мозга при моделировании синдрома Ангельмана без каких-либо признаков антиоксидантной активности [60]. Сходным образом, в моделях коронарного синдрома идебенон показал кардиопротективную активность, не связанную с антиоксидантной функцией, но, как сообщалось, зависимую от резкой нормализации митохондриального дыхания [61]; эта активность была ранее описана *in vitro* в присутствии дисфункционального комплекса I [33, 34].

Фактически, существуют некоторые доказательства того, что идебенон не только повышает число копий митохондрий [72], но и влияет на экспрессию дыхательных комплексов *in vivo* [60], что может в некоторой степени противодействовать дисфункции митохондрий. Однако эти эффекты сами по себе не позволяют легко объяснить зависимую от идебенона нормализацию функции митохондрий при ряде патологических состояний, таких как окислительное повреждение [45, 61], присутствие ингибиторов киназ [73], митохондриальных токсинов [33, 34, 68, 74], метаболических токсинов [75], гипоксия и реперфу-

зия [21, 49, 61], отложение пептида амилоид-бета₁₋₄₀ [76] и разные генетические нарушения [60, 70, 77].

Учитывая множество токсических раздражителей, от которых защищает идебенон, единственная митохондриальная мишень маловероятна. Действительно, представляется более вероятным, что идебенон активирует один или несколько фундаментальных путей, обеспечивающих этот широкий защитный эффект.

5. НОВЫЕ ДАННЫЕ

Лишь недавно появилось несколько публикаций с совершенно новым обзором механизма действия идебенона. Возможно, что эти новые сведения в конечном итоге смогут в значительной мере объяснить эти непостоянные и противоречивые данные в литературе, а также обосновать новые показания для этой молекулы.

5.1. Влияние метаболитов идебенона

Одна из основных концептуальных сложностей заключается в объяснении механизма защитного действия идебенона несмотря на его быстрое метаболическое превращение. Интересно, что метаболиты идебенона сами по себе могут обладать некоторой терапевтической активностью. Как минимум, для первого метаболита идебенона, QS-10, в котором концевая гидроксильная группа идебенона (рис. 1) окисляется до группы карбоновой кислоты, описан обход комплекса I и замещение CoQ₁₀ [78]. Обе эти активности удивительны, так как из-за своей водорастворимости QS-10 должен быть неспособен к многократному проникновению в митохондрии [79]. Фактически, в предыдущих экспериментах не удалось добиться восстановления QS-10 под действием NQO1 или нормализовать содержание АТФ при дисфункции комплекса I в клетках печеночноклеточного рака [33]. На данный момент неясно, как можно объяснить эти расхождения. Хотя за это могут быть ответственны различия клеток и тканей, необходимо отметить, что концентрации хинона, использовавшиеся в обоих исследованиях, значительно различались. В первом исследовании [78] использовали 50 мкМ хинонов (которые химически восстанавливались для компенсации отсутствия NQO1 в используемых клетках), в последнем использовали 5 мкМ для измерения восстановления уровней АТФ. Любопытно, что защитные эффекты QS-10 наблюдались также у данио, у которых данный метаболит оказывал более выраженное защитное действие против токсического действия ротенона по сравнению с идебенон; это может указывать, что эффекты *in vivo* не обязательно зависят от химического восстановления [78]. Хотя цитопротективное действие наблюдается

систематически, несмотря на быстрый метаболизм идебенона [80], это не подтверждает защитную активность метаболитов идебенона, так как в настоящее время неясно, какие концентрации идебенона и в течение какого времени необходимы для инициации цитопротективного действия. Таким образом, в будущих исследованиях необходимо значительно подробнее изучить потенциальную биологическую активность метаболитов идебенона и их молекулярные мишени.

Фактически, непосредственные молекулярные белковые мишени идебенона были подтверждены лишь недавно. Хотя идебенон действует как селективный агонист PPAR α/γ [81], *in vivo* у личинок данио при микромолярных концентрациях наблюдается лишь небольшой эффект, и сообщается, что идебенон делит эту активность с CoQ₁₀ [81]. Поскольку нет доказательств, что идебенон может замещать CoQ₁₀ [32], механизм его защитного действия, отличающий его от CoQ₁₀, обязательно должен включать другой молекулярный механизм.

5.2. Ингибирование p52Shc

Недавно было описано, что идебенон конкурентно ингибирует функцию p52Shc [82], который действует как адаптерный белок, необходимый для ряда молекулярных комплексов. Прежде всего, p52Shc регулирует сигнализацию посредством рецепторов тирозинкиназы (РТК), таких как инсулиновый рецептор, связываясь с фосфорилированными остатками тирозина на цитоплазматической части рецептора. Показано, что идебенон связывается с фосфотирозин-связывающим доменом (PTB) p52Shc, что диссоциирует его от активированного рецептора [82]. Любопытно, что связывание идебенона-p52Shc наблюдалось при низких наномолярных концентрациях и, таким образом, может впервые объяснить, каким образом идебенон оказывает свое защитное действие в физиологических концентрациях. В рамках этой молекулярной активности сообщается, что идебенон ослабляет сигнализацию посредством киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (Erk), индуцируемую фактором роста, при этом одновременно активируя Akt-киназу посредством пути IP3-киназы [74, 82]. Akt — хорошо описанная «киназа выживания», контролирующая ряд сигнальных путей [83], что повышает общую устойчивость к стрессу [84], гипоксии [85] и воздействию препаратов [86], при этом, повышая чувствительность к инсулину [87], изменяя клеточный метаболизм [88], снижая воспаление [89], повышая липидный метаболизм [90] и изменяя функцию митохондрий [91]; таким образом, она может играть роль в некоторых из плейотропных защитных эффектов идебенона.

5.3. Активация Lin28A

Тем временем, в другой публикации представлена совершенно новая информация о механизме действия идебенона с далеко идущими последствиями. В доклинических исследованиях на грызунах с потерей зрения, вызванной гипоксией-реперфузией, идебенон приводил к экспрессии РНК-связывающего белка Lin28A в сетчатке, что, как было показано, ответственно за наблюдаемое нейропротективное действие [92]. Lin28A — высококонсервативный регулятор многих клеточных РНК, фундаментально влияющий на метаболизм, старение, реакцию на стресс, выживание клеток, а также усиливающий восстановление тканей [93, 94]. Положительное действие Lin28A на регенерацию тканей опосредовано усилением функции митохондрий, улучшением метаболизма глюкозы, повышением чувствительности к инсулину, активацией Akt и снижением аутофагии [93, 95, 96]. В физиологических условиях Lin28A экспрессируется главным образом во время эмбриогенеза,

однако, дезактивируется в тканях в постнатальном периоде, за исключением стволовых клеток и репродуктивных тканей. Так как рекомбинантная экспрессия Lin28A используется для получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) из взрослых тканей, напрашивается идея, что зависящая от идебенона активация Lin28A во взрослых тканях может индуцировать некоторые аспекты фенотипа стволовых клеток, связанные с некоторой регенеративной способностью [93]. Как минимум, некоторые данные говорят о том, что идебенон может влиять на судьбу стволовых нервных клеток. Идебенон активировал как нейронные (MAP2), так и астроцитарные (GFAP) маркеры в ранних предшественниках нервных клеток, однако дезактивировал экспрессию MAP2 в нервных стволовых клетках и предшественниках нервных клеток [72]. На данный момент неясно, выражается ли такая активность также в омоложении нервной ткани. В поддержку этой гипотезы говорит то, что идебенон восстанавливает

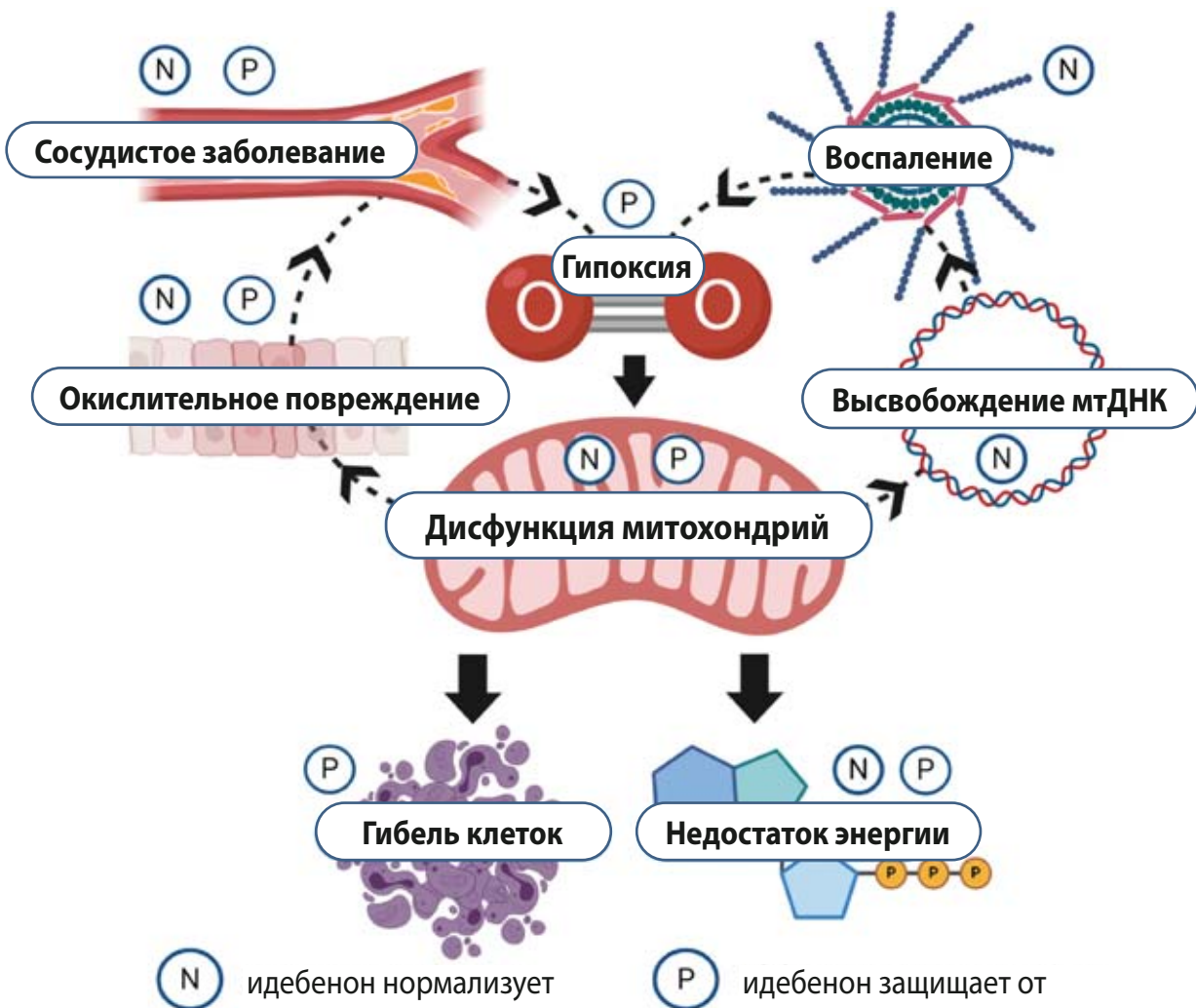


Рис. 2. Схематическое представление взаимодействия между гипоксией, дисфункцией митохондрий, окислительным повреждением и воспалением.

содержание фактора роста нервов (ФРН) в коре полных крыс до уровней, обнаруживаемых у молодых крыс, что связано с восстановлением когнитивной функции [97].

Интересно, что избыточная экспрессия Lin28A, как сообщили недавно, способствует регенерации аксонов в постмитотических нейронах ЦНС [98]. Зависимая от Lin28A регенерация аксонов взрослых ганглионарных клеток сетчатки до зрительного нерва [98] представляет особый интерес в связи с клиническим опытом применения идебенона для пациентов с наследственной нейропатией зрительного нерва Лебера (ННЗН) [99]. Обычно, ответ на лечение у пациентов медленный, поэтому общепринято, что выводы об эффективности или неэффективности идебенона для конкретного пациента следует делать не ранее, чем через год лечения [100]. Ни восстановление функции митохондрий, ни антиоксидантная функция не могут объяснить медленного восстановления, обычно наблюдаемого при лечении пациентов с ННЗН идебеноном в течение нескольких месяцев. В противоположность этому, рост аксонов, гипотетический на данный момент, согласуется с наблюдаемой динамикой ответа у пациентов, однако конкретных экспериментальных доказательств такой возможности в настоящее время нет. Необходимо признать, что воздействие идебенона на Lin28A описано только в одном исследовании [89]. Хотя мы можем подтвердить этот эффект *in vitro* и *in vivo* (неопубликованное наблюдение), независимые научные группы должны воспроизвести и расширить эти наблюдения, чтобы выяснить, есть ли причинная связь между этим эффектом и цитопротективным действием идебенона.

5.4. Влияние гипоксии

Одной из проблем убедительной демонстрации эффективности идебенона как в доклинических моделях, так и у пациентов остается отсутствие постоянства и, в особенности, отсутствие измеримых эффектов при нормальных физиологических условиях. В этом контексте активация Lin28A под действием идебенона также может дать ответ на эту проблему, поскольку эффект, по-видимому, сильно зависит от предшествующего повреждения в результате гипоксии-реперфузии [92]. Это наблюдение согласуется с большим числом публикаций, показавших зависимость от идебенона защиты от гипоксии и состояний гипоксии-реперфузии [21, 61, 101–103]. Гипоксия встречается при многих патологиях и заболеваниях, что может объяснить, почему идебенон проявляет защитное действие только в некоторых моделях заболеваний на животных и у определенных пациентов, тогда как в других доклинических моделях

и у здоровых индивидов каких-либо эффектов не наблюдается. Эта зависимость от гипоксии также может впервые объяснить непостоянство результатов в доклинических моделях *in vitro*. Например, в культурах клеток может быть различная степень гипоксии [104]. *In vitro* на гипоксию влияет много факторов, таких как метаболическая активность и количество клеток в культуральном сосуде, геометрия сосуда (соотношение поверхности и объема), вибрация инкубатора, обращение с культурами, возраст сред и техника приготовления, что, таким образом, может влиять и на активность идебенона. Точные молекулярные подробности того, каким образом гипоксия контролирует защитную роль идебенона, неясны на данный момент и требуют дальнейших исследований для изучения этого взаимодействия.

Результаты недавнего исследования говорят в пользу зависимой от гипоксии активности идебенона в модели нейровоспаления. Идебенон, в концентрациях от наномолярных до низких микромолярных, оказывал защитное действие только в условиях гипоксии-реперфузии, однако был неэффективен в условиях нормоксии [58]. Когда мы подтвердили защитное действие идебенона в модели острого колита у грызунов, оно оказалось сильнее в дистальной части ободочной кишки, чем в проксимальной [37]. Тот факт, что оксигенация в проксимальной части ободочной кишки выше, чем в дистальной части [105], поддерживает гипотезу, что локальная гипоксия может быть определяющим фактором регионального защитного действия идебенона в одной и той же ткани.

Необходимо изучить эту возможную связь в будущих исследованиях с помощью правильно спланированных экспериментов, чтобы оптимизировать применение идебенона. В целом, ингибирование p52Shc, индукция Lin28A и требование гипоксии дает новые теоретические основы для оценки пригодности идебенона для лечения при новых показаниях.

5.5. Влияние воспаления

Растущий пласт доказательств дает основания полагать, что идебенон снижает воспаление в ряде тест-систем, например, при волчанке [106], нейровоспалении [58, 74], язвенном колите [37], сепсисе [107], нанотоксичности [108], атеросклерозе [48] и лекарственно-индуцированном воспалении [109]. Этот эффект нельзя объяснить только антиоксидантной активностью или нормализацией поступления энергии. Вместо этого недавно было описано, что в условиях гипоксии-реперфузии идебенон предотвращает высвобождение митохондриальной ДНК (мтДНК) и последующую активацию инфламмосома L1NP3, благодаря чему идебенон может препятство-

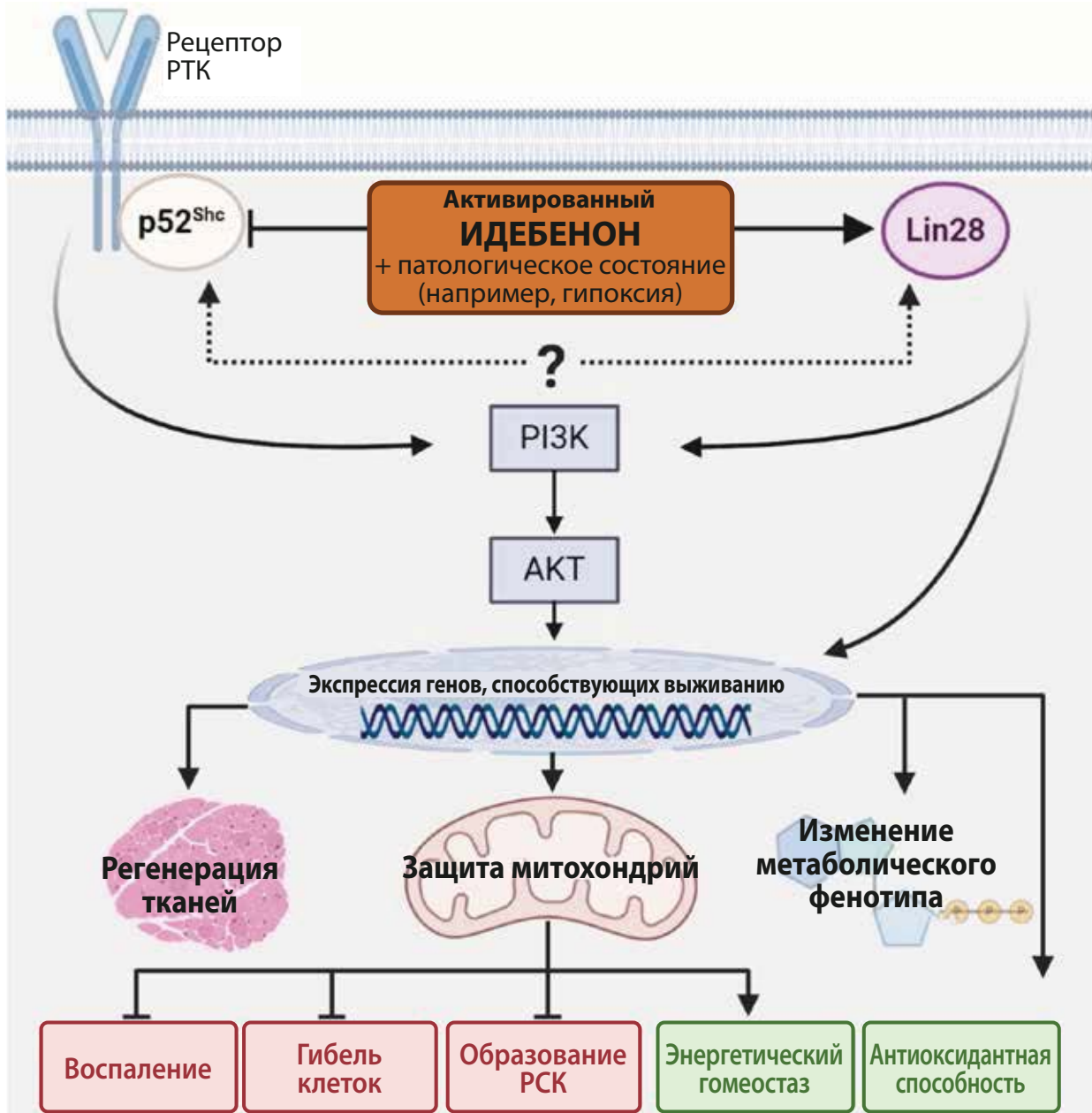


Рис. 3. схематическое представление текущих доказательств одновременного влияния идебенона на несколько цитопротективных механизмов.

вать одной из самых ранних стадий воспалительного каскада [58]. Важно отметить, что воспаление обычно связано с гипоксией [110] и характеризуется четким вовлечением митохондрий [111], что дает основания предполагать возможность клинического лечения воспалительных состояний идебеноном (рис. 2).

5.6. Влияние на стресс эндоплазматической сети

Воспаление также связано с реакцией несвернутых белков [112], которая является характерной физиологической реакцией на стресс эндоплазматической сети (ЭС) [113] и наблюдается при большом

количестве заболеваний. Учитывая тесные взаимодействия между ЭС, митохондриями и РСК, можно ожидать, что идебенон также может быть полезен пациентам с признаками стресса ЭС. Фактически, имеются некоторые доказательства возможной пользы идебенона при синдроме Вольфрама (СВ), так как идебенон индуцировал прогрессивное, но субъективное восстановление зрения у пациента с СВ [114]. Учитывая, что клетки СВ считаются превосходной моделью для изучения и лечения стресса ЭС [115], это наблюдение проложило путь к изучению идебенона на других моделях, связанных со стрессом ЭС. В модели хронического колита

с использованием мышей, основанной на стрессе ЭС в кишечных бокаловидных клетках, мы недавно наблюдали эффективное восстановление целостности тканей и снижение симптомов заболевания под действием идебенона [116]. Этот эффект был связан со снижением количества маркеров стресса ЭС СНОР, ХВР-1 и АТФ-6 в дистальных отделах ободочной кишки и почти полным подавлением выработки воспалительных цитокинов [116].

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, зависимость от идебенона активация определенных сигнальных событий, включая ингибирование p52Shc, усиление экспрессии Lin28A, активацию Akt, а также последующие транскрипционные изменения — первая убедительная альтернатива давно существующей антиоксидантной гипотезе, объясняющая плейотропные эффекты идебенона в большом количестве тест-систем (рис. 3). Интересно, что описанные эффекты избыточной экспрессии Lin28A в значительной мере отражают ингибирование p52Shc, например, активацию Akt, снижение резистентности к инсулину, изменение метаболизма, усиление цитопротективного действия и изменения функции митохондрий. Таким образом, напрашивается вывод, что оба события, индуцированные идебеноном, могут быть компонентами общего пути, что является темой текущих исследований. Исходя из нового понимания молекулярной активности и требований этого препарата, можно ожидать, что будут найдены новые показания к применению идебенона.

Литература

1. A.G. Herzog, T.L. Kemper, Amygdaloid changes in aging and dementia, *Arch. Neurol.* 37 (1980), <https://doi.org/10.1001/archneur.1980.00500590049006>.
2. H. Tachibana, J.S. Meyer, Y. Kitagawa, R.L. Rogers, H. Okayasu, K.F. Mortel, Effects of aging on cerebral blood flow in dementia, *J. Am. Geriatr. Soc.* 32 (1984), <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1984.tb05850.x>.
3. R.L. Grubb, M.E. Raichle, M.H. Gado, J.O. Eichling, C.P. Hughes, Cerebral blood flow, oxygen utilization, and blood volume in dementia, *Neurology* 27 (1977), <https://doi.org/10.1212/wnl.27.10.905>.
4. J. Parkes, C. Marsden, J. Rees, G. Curzon, B. Kantamaneni, R. Knill-Jones, et al., Parkinson's disease, cerebral arteriosclerosis, and senile dementia: clinical features and response to levodopa, *QJM: Int. J. Med.* 43 (1974), <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067377>.
5. R.J. Marttila, U.K. Rinne, Dementia in Parkinson's disease, *Acta Neurol. Scand.* 54 (1976), <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1976.tb04375.x>.
6. T. Miyakawa, S. Sumiyoshi, E. Murayama, M. Deshimaru, Ultrastructure of capillary plaque-like degeneration in senile dementia, *Acta Neuropathol.* 29 (1974), <https://doi.org/10.1007/BF00685258>.
7. H. Demopoulos, E. Flamm, D. Pietronigro, M. Seligman, The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders, *Acta Physiol. Scand.* 110 (1980).
8. J. Clausen, Dementia syndromes and the lipid metabolism, *Acta Neurol. Scand.* 70 (1984), <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1984.tb00835.x>.
9. A.a. Mellors, A. Tappel, The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquinone and ubiquinol, *J. Biol. Chem.* 241 (1966).
10. S. Marubayashi, D. Kiyohiko, Y. Kazuo, K. Takashi, Changes in the levels of endogenous coenzyme Q homologs, α -tocopherol, and glutathione in rat liver after hepatic ischemia and reperfusion, and the effect of pretreatment with coenzyme Q10, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 797 (1984), [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(84\)90375-1](https://doi.org/10.1016/0304-4165(84)90375-1).
11. M. Suno, A. Nagaoka, Inhibition of brain mitochondrial swelling by idebenone, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90011-3](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90011-3).
12. M. Suno, A. Nagaoka, Inhibition of lipid peroxidation by a novel compound (CV-2619) in brain mitochondria and mode of action of the inhibition, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 125 (1984), [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(84\)91389-5](https://doi.org/10.1016/0006-291x(84)91389-5).
13. M. Suno, A. Nagaoka, Inhibition of lipid peroxidation by idebenone in brain mitochondria in the presence of succinate, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90010-1](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90010-1).
14. M. Suno, M. Shibota, A. Nagaoka, Effects of idebenone on lipid peroxidation and hemolysis in erythrocytes of stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90012-5](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90012-5).
15. M. Suno, Z. Terashita, A. Nagaoka, Inhibition of platelet aggregation by idebenone and the mechanism of the inhibition, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90013-7](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90013-7).
16. Y. Nagai, K. Yoshida, S. Narumi, S. Tanayama, A. Nagaoka, Brain distribution of idebenone and its effect on local cerebral glucose utilization in rats, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90008-3](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90008-3).
17. Y. Kiyota, K. Hamajo, M. Miyamoto, A. Nagaoka, Effect of idebenone (CV-2619) on memory impairment observed in passive avoidance task in rats with cerebral embolization, *Jpn. J. Pharmacol.* 37 (1985), <https://doi.org/10.1254/jjp.37.300>.
18. N. Yamazaki, T. Yomei, A. Nagaoka, Y. Nagawa, Beneficial effect of idebenone (CV-2619) on cerebral ischemia-induced amnesia in rats, *Jpn. J. Pharmacol.* 36 (1984), <https://doi.org/10.1254/jjp.36.349>.
19. A. Nagaoka, M. Kakihana, K. Fujiwara, Effects of idebenone on neurological deficits following cerebrovascular lesions in stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90003-4](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90003-4).
20. A. Nagaoka, A. Shino, M. Kakihana, H. Iwatsuka, Inhibitory effect of idebenone (CV-2619), a novel compound, on vascular lesions in hypertensive rats, *Jpn. J. Pharmacol.* 36 (1984), <https://doi.org/10.1254/jjp.36.291>.
21. Y. Kiyota, M. Miyamoto, A. Nagaoka, Protective effect of idebenone against hypoxia in mice, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90006-x](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90006-x).
22. M. Miyamoto, A. Nagaoka, Effects of idebenone, a cerebral metabolism activator, on muricidal behavior in rats with raphe lesions, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 27 (1987), [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(87\)90579-x](https://doi.org/10.1016/0091-3057(87)90579-x).
23. N. Yamazaki, M. Nomura, A. Nagaoka, Y. Nagawa, Idebenone improves learning and memory impairment induced by cholinergic or serotonergic dysfunction in rats, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90005-8](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90005-8).
24. A. Nagaoka, M. Suno, M. Shibota, M. Kakihana, Effects of idebenone on neurological deficits, local cerebral blood flow, and energy metabolism in rats with experimental cerebral ischemia, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90002-2](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90002-2).
25. M. Kakihana, N. Yamazaki, A. Nagaoka, Effects of idebenone (CV-2619) on the concentrations of acetylcholine and choline in various brain regions of rats with cerebral ischemia, *Jpn. J. Pharmacol.* 36 (1984), <https://doi.org/10.1254/jjp.36.357>.
26. A. Nagaoka, Y. Nagai, N. Yamazaki, M. Miyamoto, Y. Kiyota, Beneficial effects of idebenone on memory impairment in rats, *Drug Dev. Res.* 14 (1988), <https://doi.org/10.1254/jjp.36.349>.
27. S. Narumi, Y. Nagai, M. Kakihana, N. Yamazaki, A. Nagaoka, Y. Nagawa, Effects of idebenone (CV-2619) on metabolism of monoamines, especially serotonin, in the brain of normal rats and rats with cerebral ischemia, *Jpn. J. Pharmacol.* 37 (1985), <https://doi.org/10.1254/jjp.37.235>.
28. N. Yamazaki, Y. Kiyota, Y. Take, M. Miyamoto, Y. Nagawa, A. Nagaoka, Effects of idebenone on memory impairment induced in ischemic and embolization models of cerebrovascular disturbance in rats, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90004-6](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90004-6).
29. Y. Sugiyama, T. Fujita, M. Matsumoto, K. Okamoto, I. Imada, Effects of idebenone (CV-2619) and its metabolites on respiratory activity and lipid peroxidation in brain mitochondria from rats and dogs, *J. Pharmacobio-Dyn* 8 (1985), <https://doi.org/10.1248/bpb1978.8.1006>.
30. I. Imada, T. Fujita, Y. Sugiyama, K. Okamoto, Y. Kobayashi, Effects of idebenone and related compounds on respiratory activities of brain mitochondria, and on lipid peroxidation of their membranes, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90014-9](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90014-9).
31. H. Torii, K. Yoshida, T. Kobayashi, T. Tsukamoto, S. Tanayama, Disposition of idebenone (CV-2619), a new cerebral metabolism improving agent, in rats and dogs, *J. Pharmacobio-Dyn* 8 (1985), <https://doi.org/10.1248/bpb1978.8.457>.
32. N. Gueven, K. Woolley, J. Smith, Border between natural product and drug: comparison of the related benzoquinones idebenone and coenzyme Q10, *Redox Biology* 4 (2015), <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.009>.
33. R.H. Haefeli, M. Erb, A.C. Gemperli, D. Robay, I.C. Fruh, C. Anklin, et al., NQO1-dependent redox cycling of idebenone: effects on cellular redox potential and energy levels, *PLoS One* 6 (2011), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017963>.

- 34 V. Giorgio, V. Petronilli, A. Ghelli, V. Carelli, M. Rugolo, G. Lenaz, et al., The effects of idebenone on mitochondrial bioenergetics, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 1817 (2012), <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2011.10.012>.
- 35 S.M. Jaber, X.G. Shealinna, J.L. Milstein, J.W. VanRyzin, J. Waddell, B.M. Polster, Idebenone has distinct effects on mitochondrial respiration in cortical astrocytes compared to cortical neurons due to differential NQO1 activity, *J. Neurosci.* 40 (2020), <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1632-17.2020>.
- 36 A.T. Dinkova-Kostova, W.D. Holtzclaw, R.N. Cole, K. Itoh, N. Wakabayashi, Y. Katoh, et al., Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants, *Proc. Natl. Acad. Sci. Unit. States Am.* 99 (2002), <https://doi.org/10.1073/pnas.172398899>.
- 37 S. Shastri, T. Shinde, S.S. Sohal, N. Gueven, R. Eri, Idebenone protects against acute murine colitis via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms, *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020), <https://doi.org/10.3390/ijms21020484>.
- 38 S. Jaber, B.M. Polster, Idebenone and neuroprotection: antioxidant, pro-oxidant, or electron carrier? *J. Bioenerg. Biomembr.* 47 (2015) <https://doi.org/10.1007/s10863-014-9571-y>.
- 39 L. Montenegro, M.N. Modica, L. Salerno, A.M. Panico, L. Crasci, G. Puglisi, et al., In vitro antioxidant activity of idebenone derivative-loaded solid lipid nanoparticles, *Molecules* 22 (2017), <https://doi.org/10.3390/molecules22060887>.
- 40 H. Zhai, M. Cordoba-Diaz, C. Wa, X. Hui, H.I. Maibach, Determination of the antioxidative capacity of an antioxidant complex and idebenone: an in vitro rapid and sensitive method, *J. Cosmet. Dermatol.* 7 (2008), <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2008.00370.x>.
- 41 S.M. Cardoso, C. Pereira, C.R. Oliveira, The protective effect of vitamin E, idebenone and reduced glutathione on free radical mediated injury in rat brain synaptosomes, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 246 (1998), <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8563>.
- 42 I. Semsei, K. Nagy, L.Z. Nagy, In Vitro Studies on the OH• and O2•- Free Radical Scavenger Properties of Idebenone in Chemical Systems, vol. 11, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 1990, [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(90\)90064-d](https://doi.org/10.1016/0167-4943(90)90064-d).
- 43 H. Rauchov' a, M. Vrbacký, C. Bergamini, R. Fato, G. Lenaz, J. Hou' st' ek, et al., Inhibition of glycerophosphate-dependent H₂O₂ generation in brown fat mitochondria by idebenone, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 339 (2006), <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.035>.
- 44 A. Mordente, G.E. Martorana, G. Minotti, B. Giardina, Antioxidant properties of 2,3-dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxydecyl)-1, 4-benzoquinone (idebenone), *Chem. Res. Toxicol.* 11 (1998), <https://doi.org/10.1021/tx970136j>.
- 45 P. Lin, J. Liu, M. Ren, K. Ji, L. Li, B. Zhang, et al., Idebenone protects against oxidized low density lipoprotein induced mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells via GSK3β/β-catenin signalling pathways, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 465 (2015), <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.08.058>.
- 46 D.M. Fash, O.M. Khodour, S.J. Sahdeo, R. Goldschmidt, J. Jaruvangsanti, S. Dey, et al., Effects of alkyl side chain modification of coenzyme Q10 on mitochondrial respiratory chain function and cytoprotection, *Bioorg. Med. Chem.* 21 (2013), <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.01.075>.
- 47 S. Ranganathan, G.G. Harmison, K. Meyertholen, M. Pennuto, B.G. Burnett, K. H. Fischbeck, Mitochondrial abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy, *Hum. Mol. Genet.* 18 (2009), <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn310>.
- 48 W. Jiang, H. Geng, X. Lv, J. Ma, F. Liu, P. Lin, et al., Idebenone protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via activation of the Sirt3-10.1007/s10557-020-07018-5.
- 49 N.A.A. Baky, Z.F. Zaidi, A.J. Fatani, M.M. Sayed-Ahmed, H. Yaqub, Nitric oxide pros and cons: the role of L-arginine, a nitric oxide precursor, and idebenone, a coenzyme-Q analogue in ameliorating cerebral hypoxia in rat, *Brain Res. Bull.* 83 (2010), <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.07.004>.
- 50 H. Yokoyama, N. Tsuchihashi, T. Ogata, M. Hiramatsu, N. Mori, An analysis of the intracerebral ability to eliminate a nitroxide radical in the rat after administration of idebenone by an in vivo rapid scan electron spin resonance spectrometer, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 4 (1996), <https://doi.org/10.1007/BF01772013>.
- 51 F.D. Heitz, M. Erb, C. Anklin, D. Robay, V. Pernet, N. Gueven, Idebenone protects against retinal damage and loss of vision in a mouse model of Leber's hereditary optic neuropathy, *PLoS One* 7 (2012), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045182>.
- 52 J. Boni, A. Maugeri, G. Zingali, L. Ramelli, S. Gherardi, Steady-state pharmacokinetics of idebenone in healthy volunteers, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 15 (1992), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(92\)90055-9](https://doi.org/10.1016/0167-4943(92)90055-9).
- 53 C. Becker, K. Bray-French, J. Drewe, Pharmacokinetic evaluation of idebenone, *Exp. Opin. Drug Metabol. Toxicol.* 6 (2010), <https://doi.org/10.1517/17425255.2010.530656>.
- 54 J. Kucharsk' a, A. Gvozdi' akov' a, F. Simko, Simvastatin decreased coenzyme Q in the left ventricle and skeletal muscle but not in the brain and liver in L-NAME-induced hypertension, *Physiol. Res.* 56 (2007).
- 55 G. Wu, Y.-Z. Fang, S. Yang, J.R. Lupton, N.D. Turner, Glutathione metabolism and its implications for health, *J. Nutr.* 134 (2004), <https://doi.org/10.1093/jn/134.3.489>.
- 56 N.A.H. Sadik, N.A. El-Boghdady, N.N. Omar, H.A. Al-Hamid, Esculetin and idebenone ameliorate galactose-induced cataract in a rat model, *J. Food Biochem.* (2020), <https://doi.org/10.1111/jfbc.13230>.
- 57 K. Nagy, I. Zs-Nagy, The effects of idebenone on the superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in liver and brain homogenates, as well as in brain synaptosomal and mitochondrial fractions, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 11 (1990), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(90\)90073-F](https://doi.org/10.1016/0167-4943(90)90073-F).
- 58 J. Peng, H. Wang, Z. Gong, X. Li, L. He, Q. Shen, et al., Idebenone attenuates cerebral inflammatory injury in ischemia and reperfusion via dampening NLRP3 inflammasome activity, *Mol. Immunol.* 123 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.04.013>.
- 59 S. Petrillo, J. D'Amico, P. La Rosa, E.S. Bertini, F. Piemonte, Targeting NRF2 for the treatment of Friedreich's ataxia: a comparison among drugs, *Int. J. Mol. Sci.* 20 (2019), <https://doi.org/10.3390/ijms20205211>.
- 60 K.J. Llewellyn, A. Nalbandian, A. Gomez, D. Wei, N. Walker, V.E. Kimonis, Administration of CoQ10 analogue ameliorates dysfunction of the mitochondrial respiratory chain in a mouse model of Angelman syndrome, *Neurobiol. Dis.* 76 (2015), <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.01.005>.
- 61 J.B. Perry, G.N. Davis, M.E. Allen, M. Makrecka-Kuka, M. Dambrova, R. W. Grange, et al., Cardioprotective effects of idebenone do not involve ROS scavenging: evidence for mitochondrial complex I bypass in ischemia/reperfusion injury, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 135 (2019), <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.08.010>.
- 62 L.C. L' opez, C.M. Quinzii, E. Area, A. Naini, S. Rahman, M. Schuelke, et al., Treatment of CoQ10 deficient fibroblasts with ubiquinone, CoQ analogs, and vitamin C: time- and compound-dependent effects, *PLoS One* 5 (2010), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011897>.
- 63 K. Haginoya, S. Miyabayashi, M. Kikuchi, A. Kojima, K. Yamamoto, K. Omura, et al., Efficacy of idebenone for respiratory failure in a patient with Leigh syndrome: a long-term follow-up study, *J. Neurol. Sci.* 278 (2009), <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.11.008>.
- 64 N. Watzke, K. Diekert, P. Obrdlík, Electrophysiology of respiratory chain complexes and the ADP-ATP exchanger in native mitochondrial membranes, *Biochemistry* 49 (2010), <https://doi.org/10.1021/bi1011755>.
- 65 J.-J. Bri' ere, D. Schlemmer, D. Chretien, P. Rustin, Quinone analogues regulate mitochondrial substrate competitive oxidation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 316 (2004), <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.03.002>.
- 66 M.D. Esposti, A. Ngo, A. Ghelli, B. Benelli, V. Carelli, H. McLennan, et al., The interaction of Q analogs, particularly hydroxydecyl benzoquinone (idebenone), with the respiratory complexes of heart mitochondria, *Arch. Biochem. Biophys.* 330 (1996), <https://doi.org/10.1006/abbi.1996.0267>.
- 67 H. Rauchov' a, Z. Drahota, C. Bergamini, R. Fato, G. Lenaz, Modification of respiratory-chain enzyme activities in brown adipose tissue mitochondria by idebenone (hydroxydecyl-ubiquinone), *J. Bioenerg. Biomembr.* 40 (2008), <https://doi.org/10.1007/s10863-008-9134-1>.
- 68 H. Rauchov' a, M. Vokurkov' a, Z. Drahota, Idebenone-induced recovery of glycerol-3-phosphate and succinate oxidation inhibited by digitonin, *Physiol. Res.* 61 (2012), <https://doi.org/10.33549/physiolres.932318>.
- 69 R.M. Chin, T. Panavas, J.M. Brown, K.K. Johnson, Patient-derived lymphoblastoid cell lines harboring mitochondrial DNA mutations as tool for small molecule drug discovery, *BMC Res. Notes* 11 (2018), <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3297-6>.
- 70 P. Cortelli, P. Montagna, G. Pierangeli, R. Lodi, P. Barboni, R. Liguori, et al., Clinical and brain bioenergetics improvement with idebenone in a patient with Leber's hereditary optic neuropathy: a clinical and 31P-MRS study, *J. Neurol. Sci.* 148 (1997), [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(96\)00311-5](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(96)00311-5).
- 71 Y. Sugiyama, T. Fujita, Stimulation of the respiratory and phosphorylating activities in rat brain mitochondria by idebenone (CV-2619), a new agent improving cerebral metabolism, *FEBS Lett.* 184 (1985), [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(85\)80650-5](https://doi.org/10.1016/0014-5793(85)80650-5).
- 72 J. Augustyniak, J. Lenart, M. Zychowicz, P.P. Stepien, L. Buzanska, Mitochondrial biogenesis and neural differentiation of human iPSC is modulated by idebenone in a developmental stage-dependent manner, *Biogerontology* 18 (2017), <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9718-4>.
- 73 J. Gil, S. Almeida, C.R. Oliveira, A.C. Rego, Cytosolic and mitochondrial ROS in staurosporine-induced retinal cell apoptosis, *Free Radic. Biol. Med.* 35 (2003), <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.08.022>.
- 74 A. Yan, Z. Liu, L. Song, X. Wang, Y. Zhang, N. Wu, et al., Idebenone alleviates neuroinflammation and modulates microglial polarization in LPS-stimulated BV2 cells and MPTP-induced Parkinson's disease mice, *Front. Cell. Neurosci.* 12 (2019), <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00529>.
- 75 H. Wang, Z. Xu, A. Wu, Y. Dong, Y. Zhang, Y. Yue, et al., 2-Deoxy-D-Glucose enhances anesthetic effects in mice, *Anesth. Analg.* 120 (2015), <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000000520>.
- 76 K. Hirai, H. Hayako, K. Kato, M. Miyamoto, Idebenone protects hippocampal neurons against amyloid β-peptide-induced neurotoxicity in rat primary cultures, *N. Schmied. Arch. Pharmacol.* 358 (1998), <https://doi.org/10.1007/pl00005296>.
- 77 C. Angebault, N. Gueguen, V. Desquiere-Dumas, A. Chevrolier, V. Guillet, C. Verny, et al., Idebenone increases mitochondrial complex I activity in fibroblasts from LHON patients while producing

- contradictory effects on respiration, *BMC Res. Notes* 4 (2011), <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-557>.
78. V. Giorgio, M. Schiavone, C. Galber, M. Carini, T. Da Ros, V. Petronilli, et al., The idebenone metabolite Q510 restores electron transfer in complex I and coenzyme Q defects, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 1859 (2018/09/01/2018), <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2018.04.006>.
 79. M. Erb, B. Hoffmann-Enger, H. Deppe, M. Soeberdt, R.H. Haefeli, C. Rummey, et al., Features of idebenone and related short-chain quinones that rescue ATP levels under conditions of impaired mitochondrial complex I, *PLoS One* 7 (2012), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036153>.
 80. Z. Feng, J. Smith, N. Güven, J. Quirino, Metabolic stability of new mito-protective short-chain naphthoquinones, *Pharmaceuticals* 13 (2020), <https://doi.org/10.3390/ph13020029>, 02/12.
 81. J. Tiefenbach, L. Magomedova, J. Liu, A.A. Reunov, R. Tsai, N.S. Eappen, et al., Idebenone and coenzyme Q10 are novel PPAR α / γ ligands, with potential for treatment of fatty liver diseases, *Disease Models & Mechanisms* 11 (2018), <https://doi.org/10.1242/dmm.034801>.
 82. A. Tomilov, S. Allen, C.K. Hui, A. Bettaieb, G. Cortopassi, Idebenone is a cytoprotective insulin sensitizer whose mechanism is Shc inhibition, *Pharmacol. Res.* 137 (2018), <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.09.024>.
 83. T. Ersahin, N. Tuncbag, R. Cetin-Atalay, The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway, *Mol. Biosyst.* 11 (2015), <https://doi.org/10.1039/C5MB00101C>.
 84. Z. Zhang, L. Yao, J. Yang, Z. Wang, G. Du, PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia, *Mol. Med. Rep.* 18 (2018), <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>.
 85. K. Kovacs, A. Vaczy, K. Fekete, P. Kovari, T. Atlasz, D. Reglodi, et al., PARP inhibitor protects against chronic hypoxia/reoxygenation-induced retinal injury by regulation of MAPKs, HIF1 α , Nrf2, and NFKB, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 60 (2019), <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25936>.
 86. F. Gallyas Jr., B. Sumegi, C. Szabo, Role of Akt activation in PARP inhibitor resistance in cancer, *Cancers* 12 (2020), <https://doi.org/10.3390/cancers12030532>.
 87. N. Zhang, X. Liu, L. Zhuang, X. Liu, H. Zhao, Y. Shan, et al., Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 110 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104544>.
 88. Q. Yang, A. Vijayakumar, B.B. Kahn, Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 19 (2018), <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0044-8>.
 89. Y. Liu, L. Tie, Apolipoprotein M and sphingosine-1-phosphate complex alleviates TNF- α -induced endothelial cell injury and inflammation through PI3K/AKT signaling pathway, *BMC Cardiovasc. Disord.* 19 (2019), <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1263-4>.
 90. J.R. Krycer, L.J. Sharpe, W. Luu, A.J. Brown, The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism, *Trends in Endocrinology & Metabolism* 21 (2010), <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.001>.
 91. Y.C. Chae, V. Vaira, M.C. Caino, H.-Y. Tang, J.H. Seo, A.V. Kossenkov, et al., Mitochondrial Akt regulation of hypoxic tumor reprogramming, *Canc. Cell* 30 (2016), <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.07.004>.
 92. D. Lei, Z. Shao, X. Zhou, H. Yuan, Synergistic neuroprotective effect of rasagiline and idebenone against retinal ischemia-reperfusion injury via the Lin28-let-7-Dicer pathway, *Oncotarget* 9 (2018), <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24343>.
 93. N. Shyh-Chang, H. Zhu, T. Yvanka de Soysa, G. Shinoda, Marc T. Seligson, Kaloyan M. Tsanov, et al., Lin28 enhances tissue repair by reprogramming cellular metabolism, *Cell* 155 (2013), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.059>.
 94. W. Peter, Reddien, "Lin28: time for tissue repair, *Cell* 155 (2013), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.025>.
 95. H. Zhu, N. Shyh-Chang, Ayellet V. Segrè, G. Shinoda, Samar P. Shah, William S. Einhorn, et al., The lin28/let-7 Axis regulates glucose metabolism, *Cell* 147 (2011), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.033>.
 96. M.D. Burkhalter, Y. Morita, K.L. Rudolph, Lin28a – boost your energy for youthful regeneration, *EMBO J.* 33 (2014), <https://doi.org/10.1002/embj.201387363>
 97. T. Nabeshima, A. Nitta, K. Fujii, T. Kameyama, T. Hasegawa, Oral administration of NGF synthesis stimulators recovers reduced brain NGF content in aged rats and cognitive dysfunction in basal – forebrain – lesioned rats, *Gerontology* 40 (1994), <https://doi.org/10.1159/000213627> suppl 2.
 98. X.-W. Wang, Q. Li, C.-M. Liu, P.A. Hall, J.-J. Jiang, C.D. Katchis, et al., Lin28 signaling supports mammalian PNS and CNS axon regeneration, *Cell Rep.* 24 (2018), <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.105>.
 99. T. Klopstock, P. Yu-Wai-Man, K. Dimitriadis, J. Rouleau, S. Heck, M. Bailie, et al., A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy, *Brain* 134 (2011), <https://doi.org/10.1093/brain/awr170>.
 100. V. Carelli, M. Carbonelli, I.F. de Coo, A. Kawasaki, T. Klopstock, W.A. Lagrèze, et al., International consensus statement on the clinical and therapeutic management of leber hereditary optic neuropathy, *J. Neuro Ophthalmol.* 37 (2017), <https://doi.org/10.1097/wno.0000000000000570>.
 101. E. Wieland, M. Oellerich, F. Braun, E. Schütz, c-fos and c-jun mRNA expression in a pig liver model of ischemia/reperfusion: effect of extended cold storage and the antioxidant idebenone, *Clin. Biochem.* 33 (2000), [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(00\)00070-9](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(00)00070-9).
 102. S.P. Chapela, H.I. Burgos, A.I. Salazar, I. Nieves, N. Kriguer, C.A. Stella, Biochemical study of idebenone effect on mitochondrial metabolism of yeast, *Cell Biol. Int.* 32 (2008), <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.08.003>.
 103. S.A. Ali, H.F. Aly, L.M. Faddah, Z.F. Zaidi, Dietary supplementation of some antioxidants against hypoxia, *World J. Gastroenterol.* 18 (2012), <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i44.6379>.
 104. T.L. Place, F.E. Domann, A.J. Case, Limitations of oxygen delivery to cells in culture: an underappreciated problem in basic and translational research, *Free Radic. Biol. Med.* 113 (2017), <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.003>.
 105. L. Zheng, C.J. Kelly, S.P. Colgan, Physiologic hypoxia and oxygen homeostasis in the healthy intestine. A review in the theme: cellular responses to hypoxia, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 309 (2015), <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00191.2015>.
 106. L.P. Blanco, H.L. Pedersen, X. Wang, Y.L. Lightfoot, N. Seto, C. Carmona-Rivera, et al., Improved mitochondrial metabolism and reduced inflammation following attenuation of murine lupus with coenzyme Q10 analog idebenone, *Arthritis & Rheumatology* 72 (2020), <https://doi.org/10.1002/art.41128>.
 107. A.L. Hill, D.A. Lowes, N.R. Webster, C.C. Sheth, N.A.R. Gow, H.F. Galley, Regulation of pentraxin-3 by antioxidants, *Br. J. Anaesth.* 103 (2009), <https://doi.org/10.1093/bja/aep298>.
 108. L.M. Fadda, H. Hagar, A.M. Mohamed, H.M. Ali, Quercetin and idebenone ameliorate oxidative stress, inflammation, DNA damage, and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in rat liver, *Dose-Response* 16 (2018), <https://doi.org/10.1177/1559325818812188>.
 109. F. Lauro, S. Ilari, L.A. Giancotti, C.A. Ventura, C. Morabito, M. Gliozzi, et al., Pharmacological effect of a new idebenone formulation in a model of carrageenan-induced inflammatory pain, *Pharmacol. Res.* 111 (2016), <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.043>.
 110. T. McGarry, M. Biniecka, D.J. Veale, U. Fearon, Hypoxia, oxidative stress and inflammation, *Free Radic. Biol. Med.* 125 (2018), <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042>.
 111. B.A. Aguilar-López, M.M.B. Moreno-Altamirano, H.M. Dockrell, M.R. Duchon, F. J. Sánchez-García, Mitochondria: an integrative hub coordinating circadian rhythms, metabolism, the microbiome, and immunity, *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8 (2020), <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00051>.
 112. W. Li, T. Cao, C. Luo, J. Cai, X. Zhou, X. Xiao, et al., Crosstalk between ER stress, NLRP3 inflammasome, and inflammation, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 104 (2020), <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10614-y>.
 113. J. Grootjans, A. Kaser, R.J. Kaufman, R.S. Blumberg, The unfolded protein response in immunity and inflammation, *Nat. Rev. Immunol.* 16 (2016), <https://doi.org/10.1038/nri.2016.62>.
 114. S. Bababeygy, M. Wang, K. Khaderi, A. Sadun, Visual improvement with the use of idebenone in the treatment of Wolfram syndrome, *J. Neuro Ophthalmol.* 32 (2012), <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e318273c102>.
 115. M.T. Pallotta, G. Tascini, R. Crispoldi, C. Orabona, G. Mondanelli, U. Grohmann, et al., Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives, *J. Transl. Med.* 17 (2019), <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1993-1>.
 116. S. Shastri, T. Shinde, A.P. Perera, N. Gueven, R. Eri, Idebenone protects against spontaneous chronic murine colitis by alleviating endoplasmic reticulum stress and inflammatory response, *Biomedicines* (2020), <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100384>.