

УДК 577.169

DOI: 10.25688/2076-9091.2023.49.1.3

**Наталья Вячеславовна Жукова<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Московский городской педагогический университет, Москва, Россия

## **Значение и способы синтеза пирролохинолинхинона (PQQ)**

**Аннотация.** В статье представлены результаты теоретического анализа научной литературы, посвященной пирролохинолинхинону (PQQ). В статье описано химическое строение пирролохинолинхинона (PQQ), перечислены и охарактеризованы функции, которые выполняет пирролохинолинхинон в живых системах, описано его значение в биохимических реакциях. Представлены доказательства окислительно-восстановительных свойств и антиоксидантной активности пирролохинолинхинона (PQQ). Отдельное внимание отведено описанию биологических способов синтеза пирролохинолинхинона (PQQ).

**Ключевые слова:** Пирролохинолинхинон (PQQ), свойства витамина PQQ, функции пирролохинолинхинона (PQQ), синтез пирролохинолинхинона (PQQ)

УДК 577.169

DOI: 10.25688/2076-9091.2023.49.1.3

**Natalia Vyacheslavovna Zhukova<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Moscow City University, Russia, Moscow

## **The value and methods of synthesis Pyrroloquinolinquinone (PQQ)**

**Abstract.** The article presents the results of a theoretical analysis of the scientific literature on pyrroloquinoline quinone (PQQ). The article reveals the chemical structure of pyrroloquinoline quinone (PQQ), manifests and characterizes the functions that pyrroloquinoline quinone performs in natural conditions, due to its significance in biochemical phenomena. The manifestation of the potential redox properties and antioxidant activity of pyrroloquinoline quinone PQQ. Particular attention is paid to the description of biological methods for the synthesis of pyrroloquinoline quinone (PQQ).

**Keywords:** Pyrroloquinoline quinone (PQQ), properties of the PQQ organism, functions of PQQ, synthesis pyrroloquinoline quinone (PQQ)

## **История открытия пирролохинолинхинона PQQ**

**О**коло 30 лет назад было показано, что бактериальные метанол и глюкозодегидрогеназы содержат совершенно новый тип протезной группы, которая впоследствии была идентифицирована как пирролохинолинхинон (PQQ). Изначально хинопротеины были белками,

содержащими PQQ, но с тех пор это определение было расширено и включает те белки, которые содержат другие типы хинонсодержащих протеиновых групп, опубликованы рентгеновские структуры представителей каждого типа хинопротеинов.

Двадцать лет назад был обнаружен кофактор пирролохинолинхинон (PQQ), также известный как метоксатин. Это соединение было обнаружено Дж. Г. Хауге в качестве третьего окислительно-восстановительного кофактора в хинопротеин глюкозодегидрогеназе после никотинамидных и флавиновых кофакторов в бактериях [18].

Независимо друг от друга ученые Солсбери и Дюин, проводя со своими коллективами исследования окислительно-восстановительных биохимических процессов, извлекли экстрагированием эту группу протеаз из хинопротеин-метанолдегидрогеназы метилотрофов и идентифицировали ее молекулярную структуру с помощью рентгеноструктурного анализа, назвав ее метоксатином и PQQ, соответственно. Группой исследователей под руководством японского ученого Ч. Адачи было доказано, что бактерии *Acetobacter* содержат ферменты, небелковым компонентом которых является пирролохинолинхинон (PQQ). Данные ферменты называются квинопротеинами. Одним из представителей квинтопротеинов является дегидрогеназа глюкозы. Данный фермент выполняет функцию датчика глюкозы.

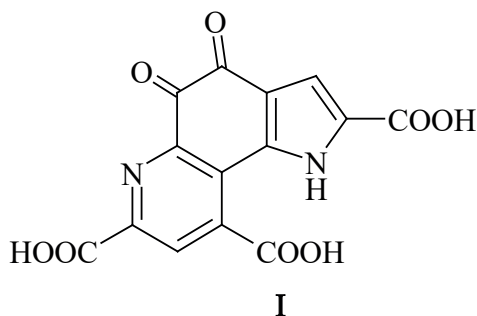
PQQ представляет собой водорастворимый редоксциклический ортохинон, который первоначально был выделен из культур метилотропных бактерий. Было обнаружено, что он является кофактором некоторых бактериальных алкогольдегидрогеназ и присутствует во многих тканях животных. Было сделано предположение, что это вещество может являться новым витамином, поскольку было показано, что он необходим для нормального роста и развития [3].

Таким образом, пирролохинолинхинон представляет собой небольшую молекулу гетероциклического строения, которую ранее считали витамином. При этом не было доказано, что действие данного соединения на организм человека подобно механизму действия витаминов. На сегодняшний день уже доказан тот факт, что метаксатин является окислительно-восстановительным агентом и способен изменять передачу сигнала и поддерживать митохондриальную функцию.

### **Свойства пирролохинолинхинона (PQQ)**

Пирролохинолинхинон (PQQ) — 4,5-дигидро-4,5-диоксо-1H-пирроло [2,3-f] хинолин-2,7,9-трикарбоновая кислота (I) представляет собой группу протеаз некоторых дегидрогеназ, окислительно-восстановительных активных веществ, которые могут принять один или два электрона(ов) в окислительно-

восстановительном цикле. Он показывает несколько различных видов биологической активности на бактериях, растениях и млекопитающих.



Пирролохинолинхинон (PQQ, витамин В<sub>14</sub>, метоксантин) является водорастворимым соединением, достаточно стабильным к воздействию высоких температур, способным оказывать благоприятное действие на живые системы, в том числе и на организм человека. Авторами работы [14] приводятся примеры благоприятного влияния PQQ на работу репродуктивной системы человека. Также отмечено, что метаксатин способствует активации выработки лизина и приводит к снижению ЛПНП-холестерина [14].

Положительное воздействие PQQ связывают в большей степени с тем, что он выступает в роли кофермента для ряда ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные процессы. Так, выступая кофактором флавинредуктазы, являющегося важным ферментом эритроцитов, PQQ позволяет кровяным тельцам дольше исполнять свою функцию по переносу кислорода.

Уникальность пирролохинолинхинона (PQQ) заключается в его разнообразном действии. Он может проявлять как восстановительные свойства, подобно действию аскорбиновой кислоты, так и окислительные, подобно рибофлавинову, а также способен к карбонильной активности, проявляя свойства, подобные действию пиридоксальфосфата. В ранее упомянутой работе авторами приводятся экспериментальные доказательства высокой каталитической активности пирролохинолинхинона в окислительно-восстановительных реакциях, которая выше более чем в 100 раз активности ряда витаминов с аналогичным действием (витамина С (аскорбиновой кислоты), витамина К<sub>3</sub> (менадиона), изофлавоноидов и полифенольных соединений) [14].

Большое число научных изысканий посвящены изучению антиоксидантного действия PQQ, результаты которых доказывают то, что метаксатин, катализируя реакции свободнорадикального окисления, является сильным антиоксидантом. Сегодня известно, что пирролохинолинхинон, связываясь с некоторыми белками клетки, изменяет процесс окисления, при этом меняются процессы передачи сигнала, которые происходят в клетках. Так как пирролохинолинхинон — это окислительно-восстановительный агент, способный проявлять

как окислительные, так и восстановительные свойства, он не является чистым антиоксидантом, но при этом вместе с глутатионом (антиокислительным ферментом) участвует в антиокислительном цикле [7].

### **Функции пирролохинолинхинона (PQQ)**

Как ранее уже говорилось, до сих пор не принято однозначного мнения по вопросу признания PQQ витамином. При этом авторами многих работ отмечается множество разносторонних функций, которые присущи пирролохинолинхинону. К наиболее важным и изученным из них относятся следующие: обеспечение транспорта кислорода в качестве кофактора фермента флавинредуктазы; увеличение работоспособности эритроцитов и улучшение кровообращения; повышение скорости выработки аминокислот; повышение иммунитета; стабилизация психоэмоционального состояния; уменьшение скорости патологических процессов и процессов старения.

Антиоксидантное действие пирролохинолинхинона обеспечивает защиту клеток печени от свободнорадикального окисления (поскольку они очень чувствительны к нему) и от гепатотоксичных медикаментов.

Имеются сведения, доказывающие факт участия пирролохинолинхинона в защите кардиомицитов и нервных клеток в условиях недостаточного (ограниченного) притока крови и обеспечения кислородом органов, гипоксии и ишемии, что доказывает его кардиопротекторное и нейропротекторное действие.

В некоторых источниках представлена информация о способности PQQ участвовать в восстановлении нервной ткани и волокон, проявлять противовоспалительное действие, замедлять процессы помутнения хрусталика и развития катаракты.

Тот факт, что пирролохинолинхинон относится к категории окислительно-восстановительных активных веществ и обладает антиоксидантным действием, позволяет говорить о том, что он участвует в обеспечении механизма защиты молекул ДНК, РНК, стенок клеток и митохондрий от деструкции и гибели. Участие в свободнорадикальных реакциях обеспечивает наличие у данного соединения способности замедлять старение, защищать нервные, сердечные и печеночные клетки, стимулировать рост и развитие организма. Способность пирролохинолинахинона положительно влиять на рост и развитие клеток и внутриклеточных структур (прежде всего митохондрий) отражается на его положительном влиянии на репродуктивную функцию организма, рост и развитие плода и новорожденного ребенка [13]. Участие пирролохинолинхинона PQQ в повышении иммунитета происходит за счет того, что увеличивается активность В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов при содержании пирролохинолинхинона уже в наномолярных количествах [5].

В литературе приводится много исследований по воздействию PQQ на живые организмы. Все опыты проводятся на высших живых организмах — на крысах.

На основе анализа научной литературы нами был составлен перечень наиболее важных положительных воздействий PQQ на организм млекопитающих и человека.

1. Пирролохинолинхинон (PQQ) является бактериальным окислительно-восстановительным кофактором и антиоксидантом, который, как было установлено, вызывает апоптоз в различных раковых клетках, что было доказано в исследованиях Варнаи А., Умэдзава К., Йошида М. и Эйсинка В. Г. В этом исследовании изучалась роль PQQ в клеточном апоптозе клеток хондросаркомы и вовлеченных в нее основных путей. Учеными с помощью анализа цитотоксичности клеток было доказано, что PQQ цитотоксичен для клеток хондросаркомы SW1353 [6].

2. PQQ повышает эффективность лечения черепно-мозговых травм. Исследования японских ученых показали, что черепно-мозговая травма является одной из основных причин инвалидности и смерти взрослых. Пока нет эффективных методов лечения травмы из-за ее сложной патофизиологии. В настоящем исследовании была создана модель черепно-мозговой травмы у крыс для изучения роли пирролохинолинхинона в повреждении центральной нервной системы. Результаты показали, что экспрессия белка расщепленной каспазы 3 увеличилась после черепно-мозговой травмы, а экспрессия уменьшилась при лечении 2 мМ пирролохинолинхиноном [15].

3. Пирролохинолинхинон защищает потомство от программ развития липотоксичности в печени. Авторами публикации [4] описано, что у мышей, которых кормили WD PQQ, были снижены показатели NNAFLD, включая уровни церамидов в печени, окислительный стресс и экспрессию провоспалительных генов (Nos2, Nlrp3, Il6 и Ptgс2), что сопровождалось повышением экспрессии генов окисления жирных кислот и снижением экспрессии Pparg. Эти изменения сохранялись даже после отмены PQQ. Результаты исследования свидетельствуют о том, что добавление PQQ, особенно во время беременности и кормления грудью, защищает потомство от программ развития липотоксичности в печени, вызванных ВД, и может помочь замедлить развитие эпидемии НАЖБП в следующем поколении.

4. Выявлено положительное влияние PQQ на функции нейронов после ИСН у взрослых крыс. Результаты исследования показали, что крысы, предварительно обработанные PQQ в дозе 10 мг/кг, эффективно улучшали двигательные функции, уменьшали объем гематомы и уменьшали расширение отека головного мозга после ИСН [8].

5. Результаты исследования, посвященного изучению эффектов лечения и механизмов пирролохинолинхинона (PQQ) на дефектных зубах и нижней челюсти у нокаутированных по Vmi-1 мышей, показывают, что PQQ может

оказывать лечебное воздействие на дефектные зубы и нижнюю челюсть, способствуя образованию остеобластной кости и уменьшая резорбцию остеокластной кости, удаляя АФК и уменьшая повреждение ДНК [5].

6. PQQ можно применять для профилактики и лечения фиброза печени. Авторами работы [20] доказывается на моделях фиброза печени у мышей Balb/C наличие у PQQ сильной антифиброзной и поглощающей АФК активности. Пирролохинолинхинон (PQQ), являясь природным антиоксидантом, способен подавлять окислительный стресс и фиброгенез печени у мышей. Полученные в ходе данного исследования результаты дают обоснование для клинического применения PQQ в профилактике и лечении фиброза печени.

7. Пирролохинолинхинон (PQQ) выполняет радиозащитную роль в повреждении околоушной железы, вызванном общим облучением тела (ТВИ) у мышей C57BL / 6J. Результаты исследования авторов работы [19] демонстрируют, что PQQ выполняет радиозащитную роль в повреждении околоушной железы, вызванном ТВИ, возможно, посредством ингибирования окислительного стресса и участия в восстановлении повреждения ДНК. Исследование дает экспериментальные и теоретические знания для разработки радиозащитных клинических препаратов.

8. Изучены защитные эффекты добавок диетического пирролохинолинхинона динатрия (PQQ.Na<sub>2</sub>) против окислительного стресса, вызванного окисленным подсолнечным маслом, и повреждения печени у кур-несушек. Результаты проведенного исследования показывают, что PQQ.Na<sub>2</sub> является потенциальным антиоксидантом и столь же эффективен против повреждения печени у кур-несушек, связанного с окисленным маслом, что и витамин Е. Защитное действие PQQ.Na<sub>2</sub> против повреждения печени, вызванного окисленным маслом, может быть частично обусловлено его ролью в очистке от свободных радикалов, ингибировании перекисного окисления липидов и усилении систем антиоксидантной защиты [20].

9. Выявлено влияние перорально вводимого PQQ на влажность кожи, вязкоупругость и трансэпидермальную потерю воды (TEWL) как на мышинной модели с сухой кожей, так и у здоровых самок с субъективным симптомом сухой кожи. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что пероральный прием PQQ улучшает состояние кожи как у женщин с сухой кожей, так и у мышей с нарушенной барьерной функцией кожи [13].

10. После предположения, что PQQ действует как витаминopodobный ферментативный кофактор, авторы работы [1] провели исследования, которые показали, что PQQ влияет на метаболизм лизина с помощью механизмов, которые включают изменения в митохондриальном составе. Депривация PQQ как у крыс, так и у мышей в ходе эксперимента приводила к снижению содержания митохондрий.



11. В публикациях А. Бишопа, М. А. Паса, П. М. Галлопа, М. Л. Карновского говорится, что органические катионы дифенилениодония (DPI) и дифенилиодония (BPI) и ароматический о-диамин 4,5-диметилфенилендиамин (DIMPDA) изолируют синтетический PQQ и ингибируют его окислительно-восстановительную активность в модельной системе. Данные проведенного исследования демонстрируют наличие PQQ у нейтрофилов морских свинок и предполагают, что он может играть прямую или косвенную роль в O<sub>2</sub>, вызывая респираторный взрыв [2].

12. Пирролохинолинхинон (PQQ) оказывает влияние на размер инфаркта миокарда и сердечную функцию на моделях ишемии. Предполагается, что PQQ, который, по-видимому, действует как поглотитель свободных радикалов в ишемическом миокарде, является высокоэффективным кардиозащитным средством [17].

13. В работе А. Варнаи, К. Умедзавы, М. Йошиды, В. Г. Х. Эйсинка и других ученых были изучены защитные эффекты добавок диетического пирролохинолинхинона динатрия (PQQ.Na<sub>2</sub>) против окислительного стресса, вызванного окислением подсолнечного масла, и повреждения печени у курнесушек. Процедуры включали в себя различные рационы с использованием подсолнечного масла. Пищевые добавки с PQQ.Na<sub>2</sub> или витамином Е увеличивали активность общей супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в плазме и печени по сравнению с группой с окисленным подсолнечным маслом. PQQ.Na<sub>2</sub> или витамин Е уменьшали вызванное диетой окисленного подсолнечного масла увеличение массы печени, отношения печени к BW и плазменной активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы и поддерживали эти показатели на уровне, аналогичном диете из свежего масла [16].

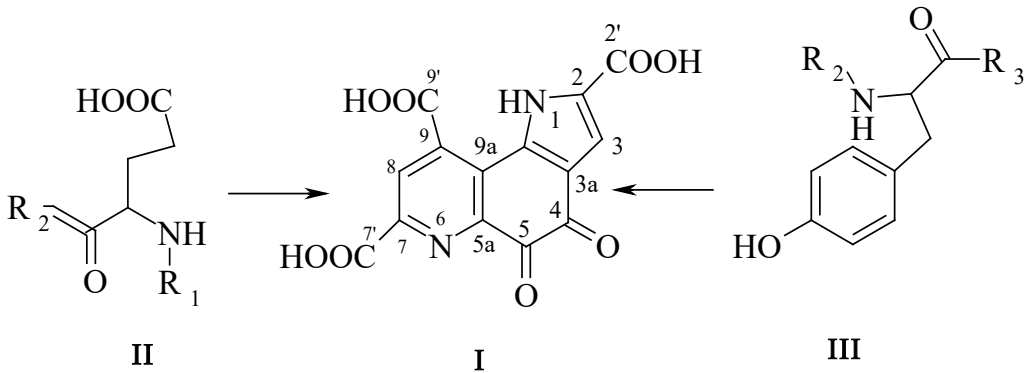
## Способы синтеза пирролохинолинхинона (PQQ)

PQQ синтезируется в промышленных масштабах в основном двумя способами: биохимическим и синтетическим. В данной статье мы рассмотрим биохимический способ синтеза.

Согласно первому предположению пирролохинолинхинон (I) синтезируется с участием ферменты α-аминоадипиновой кислоты-Δ-семиальдегида [9]. На данный момент доказано, что это предположение было ошибочным, так как уровень этого фермента не регулируется м-РНК в зависимости от уровня пирролохинолинхинона, как это происходит в случае, если фермент участвует в синтезе пирролохинолинхинон [2].

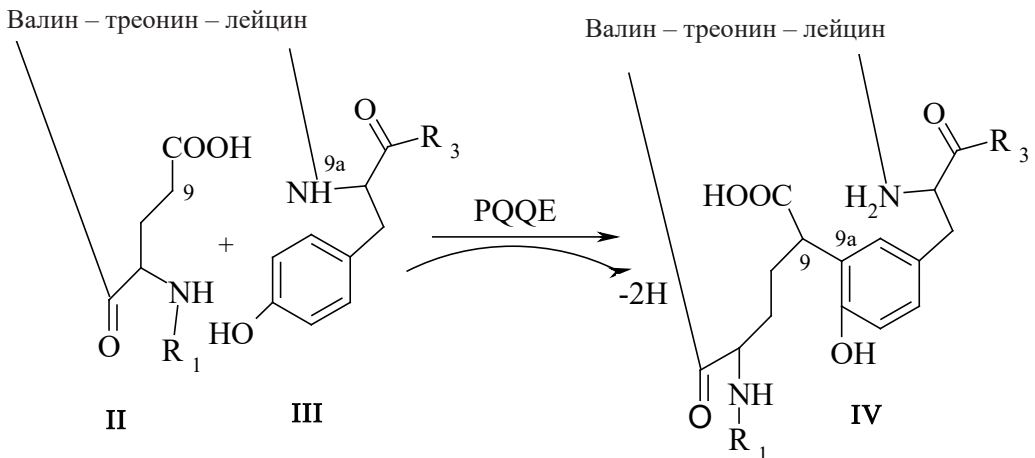
Один из наиболее доказанных путей биологического синтеза пирролохинолинхинона (I) базируется на том, что синтез осуществляется в бактериальных клетках из аминокислоты L-тирозина (III) и глутамата (II) с участием серии

ферментов (PQQA-F). PQQ образуется из глутамата и тирозина, которые содержатся в белке — предшественнике PQQA [6].



Российские биохимики Е. Р. Гак, Н. В. Горшкова и И. Л. Токмакова предложили способ получения пирролохинолинохинона (PQQ) с использованием бактерии рода *Methylobacterium* [9] или *Nurphomicrobium*, который заключается в выращивании бактерий рода *Nurphomicrobium* на питательной среде с последующим выделением пирролохинолинохинона (PQQ) из культуральной жидкости. Выход целевого продукта увеличивается путем модификации бактерии с целью экспрессии кластера генов PQQ.

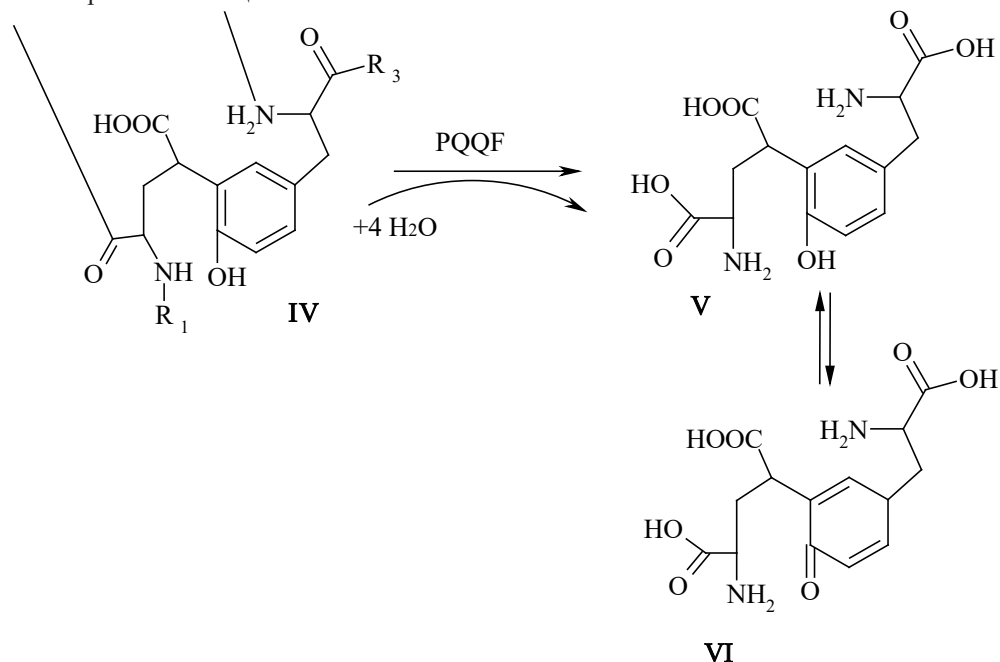
Предполагается, что синтез пирролохинолинохинона (PQQ) осуществляется в пять последовательных реакций. Функции части ферментов, которые участвуют в синтезе PQQ, подробно описаны. Так, белок PQQB обеспечивает транспорт PQQ в периплазму. В связи с тем что тирозин и глутамат являются частью пептида, предшественника PQQA, возникает вопрос, каким образом эти два остатка вырезаны из пептида и связаны между собой. Фермент PQQE распознает PQQA-белок (IV), при этом происходит связывание аминокислот глутамата и тирозина белка PQQA, что обеспечивает взаимодействие белка PQQF с ферментом PQQA.



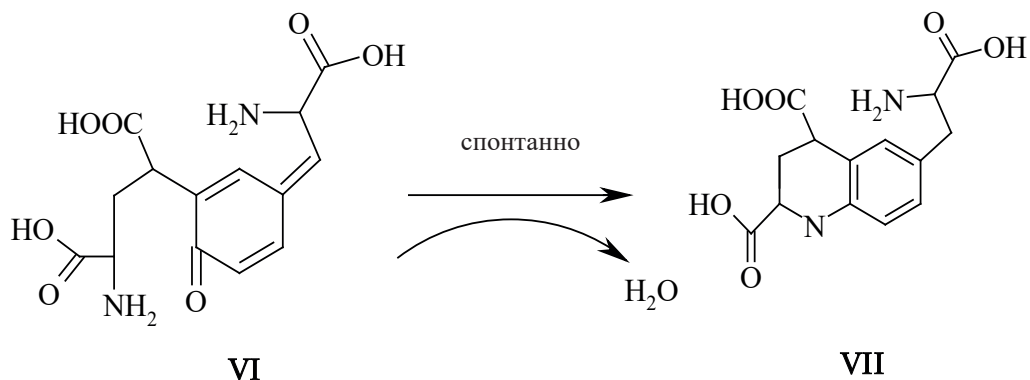


Далее белок PQQF катализирует отрыв дипептида глутамат-тирозин от PQQA. Образование связей C–C между атомами C<sub>9</sub> и C<sub>9a</sub>, скорее всего, один из первых шагов реакции, для того чтобы связать две аминокислоты. Перед этим пептидные связи обрезаются, образуется дипептид глутамат-тирозин в двух таутомерных формах (V и VI).

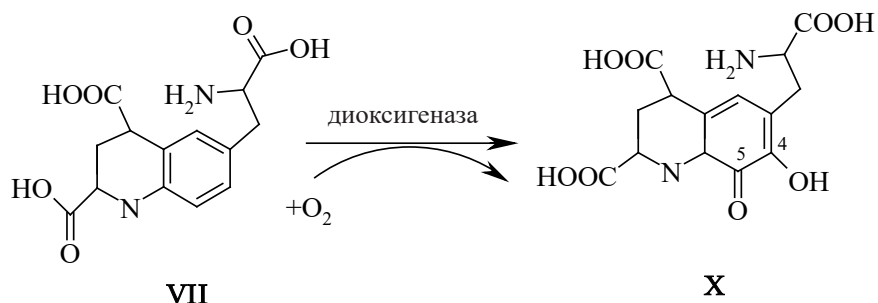
Валин – треонин – лейцин



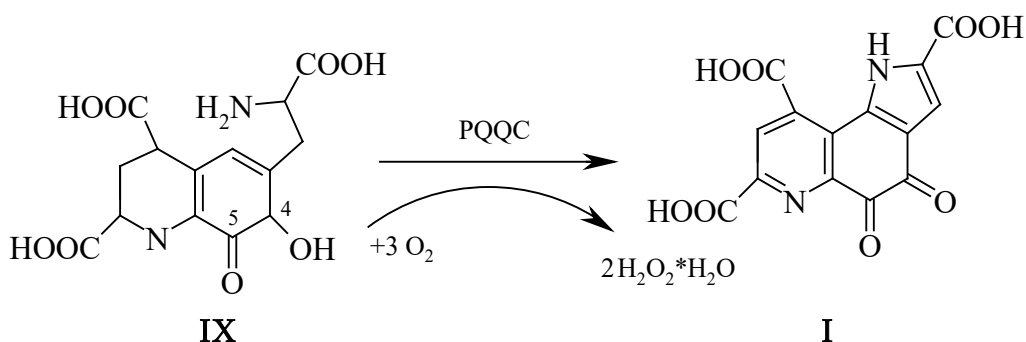
После связывания и протеолитического расщепления четырех пептидных связей дипептида аминокислотная группа N6 из глутамата и OH (C5a) тирозина самопроизвольно происходит образование основания Шиффа (VII).



В следующей стадии реакции две OH-группы добавляются у атомов C<sub>4</sub> и C<sub>5</sub> в тирозиновом кольце благодаря воздействию диоксигеназы.

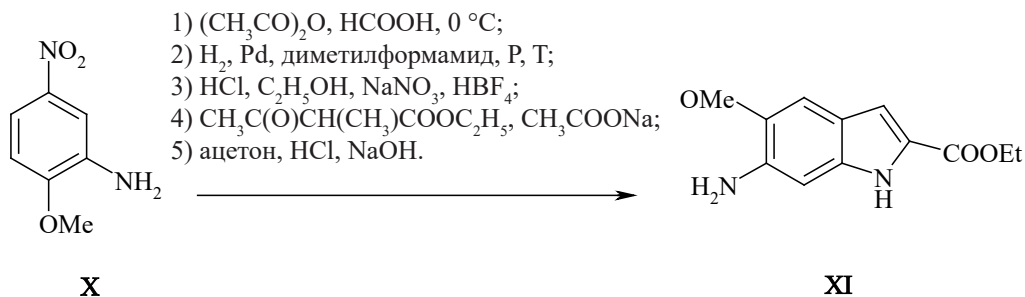


Белок PQQC, который является по своей функциональной принадлежности оксидазой, катализирует конечную стадию синтеза PQQ (I). Происходит замыкание кольца в N1 и удаление восьми электронов и восьми протонов от промежуточного соединения (IX).

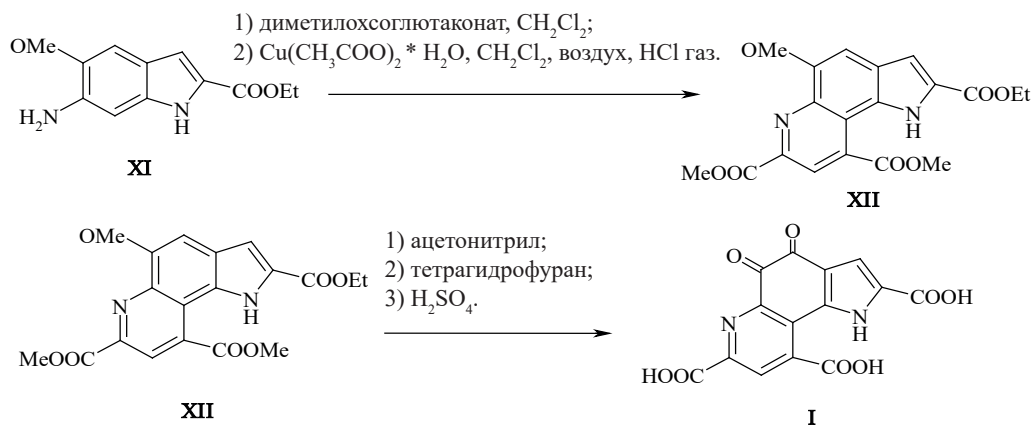


Функция белка PQQD пока остается неизвестной.

Второй способ предложен авторами «Синтез пирролохинолинхинона (PQQ)» (Дж. Верн Кемпф, Дамодара Гопал, Уолтер Сталцер), которые описали ступенчатый процесс синтеза метоксатина. Согласно предложенному способу, путем серии реакций из 5-нитро-о-анизида (X) получают 2-этоксикарбонил-5-метокси-6-аминоиндол (XI) [10].



Из последнего взаимодействием с диметилохсоглутаконатом сначала получают соединение (XII), а затем, при взаимодействии с ацетонитрилом, получают пирролохинолин (I).



В результате серии реакций получается пирролохинолинхинон (PQQ).

Таким образом, нами представлен обзор научных сведений о свойствах пирролохинолинхинона (PQQ), а также о методах его синтеза и применении.

### Список источников / References

1. Bauerly K. A. Pyrroloquinolinequinone nutritional status alters lysine metabolism and modulates mitochondrial DNA content in the mouse and rat / K. A. Baurly, D. H. Storms, C. B. Harris, S. Hajizadeh et al. // *Biochim Biophys Acta*. 2006. Vol. 1760 (11). P. 1741–1748. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17029795/>
2. Bishop A. Methoxatin (PQQ) in guinea pig neutrophils / A. Bishop, M. A. Paz, P. M. Gallop // *Free Radical Biology and Medicine*. 1994. № 17 (4). P. 311–320. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0891584994900175>
3. Duine J. A. The PQQ story // *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 1999. Vol. 88 (3). P. 231–236. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16232604/>
4. Early PQQ supplementation has persistent long-term protective effects on developmental programming of hepatic lipotoxicity and inflammation in obese mice / K. R. Jonscher, M. S. Stewart, A. Alfonso-Garcia [et al.] // *Early FASEB Journal*. 2017. Vol. 31 (4). P. 1434–1448.
5. Effects of orally administered pyrroloquinolinequinone disodium salt in dry skin in mice and healthy women / M. Nakano, A. Kamimura, F. Watanabe [et al.] // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2015. Vol. 61 (3). P. 241–246.
6. Kasahara T. Nutritional biochemistry: a new redox-cofactor vitamin for mammal / T. Kasahara, T. Kato // *Nature*. 2003. № 422. P. 832.
7. Kumar N. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) has potential to ameliorate streptozotocin-induced diabetes mellitus and oxidative stress in mice: A histopathological and biochemical study / N. Kumar, A. Kar // *Chemico-Biological Interactions*. 2015. № 8. P. 278–290.
8. New biological properties of PQQ and its related compounds: inhibition of chemiluminescence, lipid peroxidation and rat paw edema / Y. Hamagishi, S. Murata, H. Kamei [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1990. Vol. 255. P. 80–85.
9. Patent RU2504584C2. Method for obtaining pyrroloquinoline quinone (PQQ) using bacterium of *Methylobacterium* or *Hyphomicrobium* type / E. R. Gak, N. V. Gorshkova, I. L. Tokmakova. 19.09.2012. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2504584C2/ru>

10. Patent US 2007/0072894 A1. Synthesis of pyrroloquinoline quinone (PQQ) / J. V. Kempf, D. Gopal, W. Stalzer. 29 marta 2007.
11. Pyrroloquinoline Quinone Slows Down the Progression of Osteoarthritis by Inhibiting Nitric Oxide Production and Metalloproteinase Synthesis / R. Tao, S. Wang, X. Xia [et al.] // *Inflammation*. 2015. Vol. 38 (4). P. 1546–1555.
12. Pyrroloquinolinquinone (PQQ) leaves the size of myocardial infarction and improves cardiac function in rat ischemia and ischemia-reperfusion models / B. Q. Zhu, H. Z. Zhou, J. R. Teerlink, J. S. Karliner // *Cardiovascular preparations and therapy*. 2004. Vol. 18 (6). P. 421–431.
13. Smidt C. R. The physiological significance of pyrroloquinoline quinone / C. R. Smidt, F. M. Steinberg, R. B. Rucker // *Materials of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1991. Vol. 197 (1). P. 19–26.
14. The disodium pyrroloquinolinquinone disodium supplement protects against oxidative stress and liver damage in laying hens on a diet supplemented with oxidized sunflower oil / J. Wang, H. J. Zhang, L. Xu [etc.] // *Animal*. 2016. Vol. 10 (7). P. 1129–1136.
15. The effect of pyrroloquinoline quinone on apoptosis and autophagy in traumatic brain injury / P. Zhang, Y. Ye, Y. Qian [et al.] // *CNS and Neurological Disorders — Drug Targets*. 2017. Vol. 16 (6). P. 724–736.
16. The pyrroloquinolinequinone-dependent pyranose dehydrogenase from *Coprinopsis cinerea* drives lytic polysaccharide monoxygenase action / A. Várnai, K. Umezawa, M. Yoshida, V. G. H. Eijsink // *Applied and Environmental Microbiology*. 2018. Vol. 84 (11). P. 398–341.
17. Toyama H. Pyrroloquinoline Quinone (PQQ) // *Industrial Biotechnology of Vitamins, Biopigments, and Antioxidants*. 2016. Vol. 5. P. 367–388.
18. Hauge J. G. Glucose dehydrogenase of bacterium *Anitratum*: an enzyme with a novel prosthetic group // *Journal of Biological Chemistry*. 1964. Vol. 239 (11). P. 3630–3639. URL: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)91183-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)91183-X)
19. Huang Y. Radioprotective effects of pyrroloquinolinquinone on the parotid glands in mice C57BL/6J / Y. Huang, N. Chen, D. Miao // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016. Vol. 12 (6). P. 3685–3693.
20. Huang Y. The treatment effects and mechanisms of pyrroloquinoline quinone on defective teeth and mandible in Bmi-1 knockout mice / Y. Huang, D. Miao, N. Chen // *Chinese journal of stomatology*. 2015. Vol. 50 (8). P. 496–502.