

УБИХИНОЛ И УБИХИНОН: ПРОТОВОИЩЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ У КРЫС

Е.И. Каленикова, Е.А. Городецкая, О.С. Медведев

Представлен обзор исследований фармакокинетики и эффективности коэнзима Q10 при внутривенном введении в окисленной (водный раствор убихинона – препарат Кудесан, капли для приема внутрь) и в восстановленной (водный раствор убихинола для внутривенного введения) формах при инфаркте миокарда и инсульте у крыс. Приведенные данные раскрывают высокий потенциал коэнзима Q10 как самостоятельного фармакологического агента для коррекции острых ишемических состояний.

Ключевые слова: коэнзим Q10, убихинол, убихинон, внутривенно, фармакокинетика, биодоступность, инфаркт, инсульт, крысы.

A review of the pharmacokinetics and efficacy studies of coenzyme Q10 in intravenous administration, both in the oxidized form (the aqueous solution of ubiquinone, the preparation of Qudesan, drops for ingestion) and in the reduced (ubiquinol aqueous solution for intravenous administration) for myocardial infarction and stroke in rats. The data presented reveal the high potential of CoQ10 as an independent pharmacological agent for the correction of acute ischemic conditions.

Keywords: coenzyme Q10, ubiquinol, ubiquinone, intravenously, pharmacokinetics, bioavailability, myocardial infarct, stroke, rats.

DOI: 10.18127/j20700997-201805-05

Коэнзим Q10 (CoQ10) представляет собой эндогенное соединение – кофермент митохондриальной дыхательной цепи. В живых системах эндогенный коэнзим Q10 существует в двух формах – окисленной (убихинон) и восстановленной (убихинол), обладающей антиоксидантными свойствами [1]. CoQ10 в различных лекарственных формах для приема внутрь рекомендован для профилактики и лечения различных заболеваний, сопряженных с окислительным стрессом [2, 3]. Однако биодоступность CoQ10 при приеме внутрь ограничена лишь несколькими процентами [4], и стабильное повышение эндогенных уровней CoQ10 обеспечивается только в результате длительного приема [5]. Физико-химические свойства CoQ10 – нерастворимость в воде, ограниченная растворимость в жирах, полярность – осложняют разработку лекарственных форм для внутривенного введения и объясняют отсутствие соответствующих фармакологических данных.

Наличие на отечественном фармацевтическом рынке лекарственной формы на основе убихинона в виде водного раствора (препарат Кудесан, капли для приема внутрь) и создание новой лекарственной формы убихинола (водный раствор убихинола для внутривенного введения, патент #RU2635993-C1 от

© Авторы, 2018
© ООО «Издательство
«Радиотехника», 2018

**Елена Игоревна
Каленикова -**

д.х.-фарм н., доцент,
зав. кафедрой фармацевтической
химии, фармакогнозии
и организации
фармацевтического дела,
факультет фундаментальной
медицины,
МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: eikaleni@yandex.ru

**Евгения Ароновна
Городецкая -**

к.б.н, доцент,
кафедра фармакологии,
факультет фундаментальной
медицины,
МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: gorodeag@mail.ru

**Олег Стефанович
Медведев -**

д.м.н, профессор,
зав. кафедрой фармакологии,
факультет фундаментальной
медицины,
МГУ им. М.В. Ломоносова
E-mail: oleg.omedvedev@gmail.com



17 ноября 2017 г.) позволило авторам оценить фармакологический потенциал CoQ10 при внутривенном введении. Предметом исследований авторов данной статьи была оценка фармакокинетики и эффективности CoQ10 при внутривенном введении как в окисленной, так и в восстановленной формах при острых ишемических состояниях, таких как инфаркт миокарда и инсульт.

При внутривенном введении раствора убихинона достигался быстрый прирост его содержания в миокарде и головном мозге [6-8], что обосновало последующее изучение его кардио- и нейропротекторной эффективности.

Кардиопротекторная эффективность убихинона в экспериментах была продемонстрирована на модели ишемии-реперфузии у крыс [6]. Животным за 30 мин до окклюзии коронарной артерии внутривенно вводили убихинон (30 мг/кг) или физиологический раствор (1 мл/кг). После 30 мин ишемии и 120 мин реперфузии определяли зону инфаркта левого желудочка (ЛЖ) и количество CoQ10 (общий пул) в миокарде ЛЖ. В начале реперфузионного периода аритмии возникали у 8 из 9 крыс, получивших физиологический раствор, и лишь у 2-х из 9 крыс, получивших убихинон. Аритмии у крыс, получивших убихинон, появлялись позже (через 40 ± 8 с) и имели меньшую продолжительность (26 ± 14 с) по сравнению с животными, получившими физиологический раствор: 14 ± 13 с и 52 ± 17 с соответственно. В группе животных, получивших убихинон, содержание CoQ10 в ЛЖ было в 2 раза выше ($p < 0,01$), а зона инфаркта ЛЖ – на 35% меньше ($p < 0,01$), чем в контрольной группе. Корреляционный анализ выявил, что большему содержанию CoQ10 в ткани миокарда соответствовал меньший размер инфаркта ($r = -0,77, p < 0,001$).

Кардиопротекторная эффективность убихинона была доказана и на модели необратимой ишемии миокарда у крыс Wistar [7]. Убихинон (30 мг/кг) вводили внутривенно через 10 мин после окклюзии коронарной артерии. На 21-й день после инфаркта миокарда содержание CoQ10 в плазме, ЛЖ и печени у этих животных было выше, чем у нелеченных крыс на 87, 23 и 1042% соответственно ($p < 0,05$). Площадь зоны некроза

была меньше, а постинфарктная гипертрофия ЛЖ была менее выраженной у крыс, получивших CoQ10. Эти крысы имели более высокие значения ударного объема (на 24,6%, $p < 0,05$), ударной работы (на 34,9%), сердечного выброса (на 37,8%, $p < 0,05$), фракции выброса (на 35,7%, $p < 0,05$) и сократимости (на 22,5%, $p < 0,05$) и более низкое конечно-диастолическое давление (на 25,8%, $p < 0,05$), чем нелеченные животные. Кардиопротекторная эффективность CoQ10 сохранялась и при его введении через 60 мин после окклюзии [8]. Таким образом, однократное внутривенное введение убихинона на фоне ишемии миокарда приводит к повышению его содержания в миокарде и сопровождается кардиопротекторным эффектом: ограничением инфарктной зоны и улучшением функциональных характеристик работы сердца. Высокая эффективность убихинона на модели хронической ишемии миокарда была продемонстрирована и после его внутримышечного введения: снижение смертности и предотвращение развития гипертрофии миокарда ЛЖ.

Авторами статьи впервые продемонстрированы нейропротекторные эффекты убихинона при внутривенном введении на моделях обратимой и необратимой ишемии головного мозга [9, 10]. У самцов крыс Wistar проводили окклюзию средней мозговой артерии (ОСМА) в течение 60 мин с последующей реперфузией. За 15 мин до реперфузии крысы получали однократную внутривенную инъекцию убихинона (30 мг/мл/кг) или физиологического раствора (2 мл/кг). Оценку сенсорной и моторной функций, массы тела, объема инфаркта головного мозга и содержания CoQ10 проводили спустя 1 или 7 сут. Введение убихинона значительно улучшило неврологический статус, сократило объемы инфаркта головного мозга на 67% через сутки и на 35% – через 7 сут ($p < 0,05$) после ОСМА, уменьшило потерю массы тела к 7-м суткам ($p < 0,05$). Церебральная ишемия приводила к значительному снижению содержания эндогенного CoQ10 в обоих полушариях ($p < 0,05$). Однако внутривенная инъекция убихинона приводила к увеличению его уровня в обоих полушариях через 24 ч и в контралатеральном полушарии – через 7 сут ($p < 0,05$). Нейропротекторная эффективность убихинона показана также на



экспериментальной модели необратимой ишемии головного мозга в результате окклюзии средней мозговой артерии [9]. Через 24 ч от начала ишемии в группе животных, получивших инъекцию убихинона (30 мг/кг через 60 мин после окклюзии), по сравнению с нелечеными животными неврологический статус был значительно выше, в основном из-за улучшения моторных функций; объем некроза мозга был вдвое меньше ($28,4 \pm 2,9\%$ против $57,2 \pm 2,8\%$, $p < 0,05$). Ишемический инсульт сопровождался снижением уровня CoQ10 как в ипсилатеральном, так и в контралатеральном полушариях. Внутривенное введение убихинона увеличивало его содержание в обоих полушариях. Таким образом, впервые было показано, что внутривенное введение убихинона на моделях транзиторной и хронической ишемии головного мозга сопровождается проникновением CoQ10 в мозг и реализацией нейропротекторного эффекта.

Высокая эффективность убихинона при однократном внутривенном введении объясняется выявленными особенностями его фармакокинетики. Фармакокинетику убихинона в плазме и нескольких органах крыс исследовали после его введения в дозах 10 и 30 мг/кг [11, 12]. Показано, что поведение CoQ10 в организме описывается биекспоненциальной функцией, т.е. двухкамерной моделью распределения. Первая фаза соответствует распределению во внутренних органах и тканях и длится 96 ч, после чего следует этап элиминации, который был прослежен до 16 суток. Рассчитаны следующие фармакокинетические параметры: время полураспределения ($T_{1/2\alpha}$) – 14,2 ч, время полувыведения ($T_{1/2\beta}$) – 117,5 ч, константа распределения (k_d) – $0,05 \text{ ч}^{-1}$, константа элиминации (k_β) – $0,006 \text{ h}^{-1}$, объем распределения (V_d) – 20,4 л/кг, общий клиренс (Cl_T) – 0,39 мл/ч. Через 16 сут после внутривенного введения концентрация CoQ10 в плазме оставалась в 2 раза выше исходного уровня. Исследование фармакокинетики убихинона в двух дозах выявило ее нелинейный характер [13], связанный с особенностями распределения CoQ10 в организме. Печень накапливает его в течение длительного времени, т.е. является местом депонирования и источником поддержания повышенных уровней в плазме. В органах-мишенях (сердце, мозг, почки) существенное увеличение кон-

центрации CoQ10 происходит уже через 15 мин после инъекции препарата. Повышенные уровни CoQ10 поддерживаются в миокарде, по крайней мере, в течение 4-х суток, в печени – 8 суток, в почках – 2-х суток, в головном мозге – 12 ч. Нарушение гематоэнцефалического барьера вследствие экспериментальной ишемии может быть фактором, способствующим сохранению повышенных в результате инъекции уровней CoQ10 в головном мозге до 24 ч [14].

После внутривенной инъекции убихинона уже в первые минуты значительная его часть в плазме крови восстанавливается; через 7 ч преобладает концентрация убихинола, доля которого к концу первых суток достигает 90% [15]. Эти результаты демонстрируют способность организма трансформировать высокие концентрации окисленной формы CoQ10 в эффективную антиоксидантную форму – убихинол. Именно убихинол проявляет антиоксидантные свойства, окисляясь до убихинона в реакциях со свободными радикалами. Очевидно, что ведущая роль в достижении протекторных эффектов коэнзима Q10 в окисленной форме обусловлена антиоксидантными свойствами, реализуемыми при его частичном превращении в организме в восстановленную форму – убихинол. Эффективность же самого убихинола как самостоятельного фармакологического агента может быть гораздо выше [16]. В результате проведенных доклинических исследований создана отечественная инновационная форма – раствор солиubilизированного убихинола для внутривенного введения.

Для нового препарата впервые изучена фармакокинетика на протяжении 2-х суток после его внутривенного введения в различных дозах [17]. Оказалось, что фармакокинетика убихинола и убихинона при внутривенном введении имеет общие черты: двухфазный характер, медленную элиминацию, величину клиренса одного порядка, большой объем распределения, что отражает способность проникать и депонироваться в органах и тканях. В то же время, убихинол несколько быстрее распределяется по тканям, чем убихинон. Препарат убихинола проявил высокую устойчивость к окислению в плазме: доля убихинола в общем плазменном пуле оставалась на уровне $91,0 \pm 2,3\%$ на протяжении



2-х суток. В сердце, головном мозге и почках доля восстановленной формы была значительно ниже, чем в плазме, и поддерживалась относительно неизменной на протяжении всего периода наблюдения: до введения убихинола, на фоне повышенных тканевых уровней (96 ч), вызванных его введением, и после возвращения к исходным (к концу 8-х суток). Таким образом, редокс-статус CoQ10 индивидуален для каждой ткани организма и сохраняется неизменным при повышении тканевых уровней CoQ10 в результате внутривенного введения убихинола. Очевидные различия редокс-статуса CoQ10 в плазме и органах свидетельствуют об окислении убихинола до уровня эндогенного редокс-баланса в процессе поступления из крови в ткани органов, вероятно, вследствие включения препарата в локальные окислительно-восстановительные процессы [18]. По последним, еще не опубликованным данным, для головного мозга и миокарда выявлена более высокая биодоступность убихинола по сравнению с убихиноном и более длительное сохранение повышенных тканевых уровней, что потенциально важно для раннего лечения ишемических поражений этих органов.

Эффективность внутривенного введения нового препарата убихинола изучена на модели необратимой ишемии миокарда крыс [19]. Внутривенное введение убихинола (10 мг/кг) через 10 мин после окклюзии коронарной артерии приводило на 21-е сутки к значитель-

ному уменьшению величины аневризмы миокарда ЛЖ (13,19% vs 31,55% для леченой и нелеченой групп, соответственно), предотвращало развитие гипертрофии миокарда ЛЖ и ограничивало снижение насосной функции сердца. У группы животных, получавших препарат, выявлена обратная корреляционная зависимость между содержанием CoQ10 в миокарде и толщиной межжелудочковой перегородки ($R^2 = 0,672$, $p < 0,05$), подчеркивающая его роль в ограничении постинфарктных повреждений. Полученный результат сопоставим с эффективностью внутривенного введения большей дозы (30 мг/кг) CoQ10 в окисленной форме [7], что может быть связано с вышеизложенными фармакокинетическими различиями убихинона и убихинола.

Специфическая кардиопротекторная активность препарата убихинола показана также на модели реперфузионного повреждения миокарда крыс [20].

Приведенные экспериментальные данные свидетельствуют о кардио- и нейропротекторной эффективности CoQ10, введенного внутривенно как в окисленной, так и в восстановленной форме. Перспективны разработка и клинические исследования соответствующих лекарственных форм CoQ10 в качестве самостоятельных фармакологических агентов для коррекции острых ишемических состояний.

Исследование выполнено за счет гранта РФФИ № 14-15-00126.

Литература

1. *Bentinger M., Tekle M., Dallner G.* Coenzyme Q-biosynthesis and functions // *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 2010. V. 396. P. 74-79.
2. *Littarru G.P., Tiano L.* Clinical aspects of coenzyme Q10: An update // *Nutrition*. 2010. V. 26. P. 250-254.
3. *Jankowski J., Korzeniowska K., Cieslewicz A., Jabłeczka A.* Coenzyme Q10 – A new player in the treatment of heart failure? // *Pharmacological Reports*. 2016. V. 68. P. 1015-1019.
4. *Zhang, Y., Aberg F., Appelkvist E.L., Dallner G., Ernster L.* Uptake of dietary coenzyme Q supplement is limited in rats // *Journal of Nutrition*. 1995. V. 125. P. 446-453.
5. *Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Kolokolchikova E.G., Shashurin D.A., Medvedev O.S.* Chronic administration of coenzyme Q10 limits postinfarct myocardial remodeling in rats // *Biochemistry (Mosc)*. 2007. V. 72. P. 332-338.
6. *Ivanov A.V., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S.* Single intravenous injection of CoQ10 reduces infarct size in a rat model of ischemia and reperfusion injury // *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2013. V. 3. P. 1-7.
7. *Ivanov A.V., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S.* Single intravenous injection of coenzyme Q10 protects the myocardium after irreversible ischemia // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013V. 155. P. 771-774.
8. *Ivanov A., Tokareva O., Gorodetskaya E., Kalenikova E., Medvedev O.* Cardioprotection with Intravenous Injection of Coenzyme Q10 is limited by Time of Administration after Onset of Myocardial Infarction in Rats // *J. Clin. Exp. Cardiol.* 2014. V. 5. P. 299. doi:10.4172/2155-9880.1000299.
9. *Belousova M.A., Tokareva O.G., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S.* Intravenous treatment with coenzyme Q10 improves neu-



- rological outcome and reduces infarct volume after transient focal brain ischemia in rats // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2016. V. № 2. P. 103-109.
10. *Belousova M.A., Tokareva O.G., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S.* Neuroprotective Effectiveness of Intravenous Ubiquinone in Rat Model of Irreversible Cerebral Ischemia // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2016. V. 161. № 2. P. 205-207.
 11. *Харитоновна Е.В., Каленикова И.Е., Городецкая Е.А., Медведев О.С.* Фармакокинетика солюбилизованного CoQ10 в составе препарата Кудесан при парентеральных путях введения // *Сибирское медицинское обозрение*. 2013. Т. 84. № 6. С. 26-29.
 12. *Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Tokareva O.G., Belousova M.A., Kulyak O.Yu., Artem'eva M.M., Medvedev O.S.* Multi-Day Monitoring of Ubidecarenone Level in Rat Plasma and Tissues After a Single Intravenous Injection // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016. V. 49. № 11. P. 719-723.
 13. *Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Belousova M.A., Kharitonova E.V., Tokareva O.G., Kulyak O.Yu., Medvedev O.S.* Estimation of the Linearity of Ubidecarenone Pharmacokinetics After Intravenous Administration // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. V. 48. № 12. P. 775-776.
 14. *Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Белоусова М.А., Харитоновна Е.В., Токарева О.В., Артемьева М.М., Медведев О.С.* Внутривенное введение коэнзима Q10 повышает его содержание в головном мозге крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014. Т. 77. № 10. С. 36-37.
 15. *Kalenikova E.I., Kharitonova E.V., Gorodetskaya E.A., Tokareva O.G., Medvedev O.S.* Redox status and pharmacokinetics of coenzyme Q10 in rat plasma after its single intravenous administration // *Biochemistry(Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2014. V.8. № 3. P. 267-272.
 16. *Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Оболенская О.Н., Куляк О.Ю., Артемьева М.М., Медведев О.С.* Убихинол как терапевтическое средство: результаты экспериментальных и клинических исследований // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017. Т. 80. № 11. С. 39-42.
 17. *Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Kulyak O.Yu., Kozhaeva L.P., Makarov V.G., Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Medvedev O.S.* Preclinical study of the pharmacokinetics of a new intravenous dosage form of ubiquinol // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018. V. 51. № 11. P. 949-953.
 18. *Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Оболенская О.Н., Шаповал Н.С., Макаров В.Г., Медведев О.С.* Динамика тканевых уровней и редокс-статус коэнзима Q10 у крыс после внутривенного введения убихинола // *Химико-фармацевтический журнал*. 2018. Т. 52. № 6. С. 149-152.
 19. *Куляк О.Ю., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Макарова М.Н., Пожарицкая О.Н., Медведев О.С.* Оценка кардиопротекторной эффективности инновационной лекарственной формы убихинола для внутривенного введения // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018. Т. 81. № 4. С. 8-11.
 20. *Калатанова А.В., Макаров В.Г., Фаустова Н.М., Гуцин Я.И., Макарова М.Н.* Оценка кардиопротекторного действия убихинола на модели реперфузионного повреждения миокарда крыс // *Биомедицинская химия*. 2018. Т. 64. № 2. С. 188-194.

Поступила 10 августа 2018 г.

UBIQUINOL AND UBIQUINONE: ANTIISCHEMIC EFFICACY FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN RATS

© Authors, 2018

© Radiotekhnika, 2018

E.I. Kalenikova - Dr.Sc. (Chem.-Pharm.), Associate Professor, Head of Department, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University

E-mail: eikaleni@yandex.ru

E.A. Gorodetskaya - Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University

E-mail: gorodeag@mail.ru

O.S. Medvedev - Dr.Sc. (Med.), Professor, Head of Department, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University

E-mail: oleg.omedvedev@gmail.com

Coenzyme Q10 (CoQ10) is an endogenous compound, a coenzyme of the mitochondrial respiratory chain. In living systems, endogenous CoQ10 exists in two forms - oxidized (ubiquinone) and reduced (ubiquinol), which has antioxidant properties. CoQ10 in various dosage forms for oral administration is recommended for the prevention and treatment of various diseases associated with oxidative stress. Physical and chemical properties of CoQ10 - insolubility in water, limited solubility in fats, polarity complicate the development of dosage forms for intravenous administration and explain the lack of appropriate pharmacological data. Presence in the Russian pharmaceutical market of a medicinal form based on ubiquinone in the form of an aqueous solution (preparation Qudesan, drops for ingestion) and the creation of a new drug form of ubiquinol (aqueous ubiquinol solution for intravenous administration, patent # RU2635993-C1 of November 17, 2017) allowed authors evaluate the pharmacological potential of CoQ10 when administered intravenously. A review of the pharmacokinetics and efficacy studies of CoQ10 with intravenous administration in both oxidized and reduced forms with myo-



cardiac infarction and stroke in rats is presented. The administration of both ubiquinone and ubiquinol in doses of 10-30 mg/kg provided a rapid increase in the total CoQ10 content in the myocardium and the brain, which substantiated the subsequent study of its cardio- and neuroprotective efficacy. On a model of ischemia-reperfusion in rats, a single intravenous administration of ubiquinone 30 minutes prior to occlusion resulted in a decrease in the number and duration of reperfusion arrhythmias, limiting the size of necrosis. In the model of myocardial infarction caused by irreversible occlusion of coronary arteries in rats, a single intravenous injection of both ubiquinone and ubiquinol limited the size of the zone of damage, hypertrophy of the left ventricular myocardium, and improved the parameters of intracardiac hemodynamics. In models of transient and chronic cerebral ischemia caused by occlusion of the median cerebral artery of rats, the administration of both oxidized and reduced form of CoQ10 during ischemia resulted in limiting the size of the necrosis zone and improving the neurological status. High antiischemic efficacy of ubiquinone and ubiquinol is due to the peculiarities of their pharmacokinetics: biphasic character, slow elimination, large volume of distribution, which reflects the ability to penetrate and linger in organs and tissues. In each tissue of the body, the proportion of ubiquinol in the total CoQ10 content is individual and remains unchanged when the tissue levels of CoQ10 increase due to intravenous administration of ubiquinol. The data presented reveal the high potential of coenzyme Q10 for intravenous administration as an independent pharmacological agent for the correction of acute ischemic conditions.

References

1. Bentinger M., Tekle M., Dallner G. Coenzyme Q-biosynthesis and functions // *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 2010. V. 396. P. 74-79.
2. Littarru G.P., Tian L. Clinical aspects of coenzyme Q10: An update // *Nutrition*. 2010. V. 26. P. 250-254.
3. Jankowski J., Korzeniowska K., Cieslewicz A., Jablęcka A. Coenzyme Q10 – A new player in the treatment of heart failure? // *Pharmacological Reports*. 2016. V. 68. P. 1015-1019.
4. Zhang, Y., Aberg F., Appelkvist E.L., Dallner G., Ernster L. Uptake of dietary coenzyme Q supplement is limited in rats // *Journal of Nutrition*. 1995. V. 125. P. 446-453.
5. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Kolokolchikova E.G., Shashurin D.A., Medvedev O.S. Chronic administration of coenzyme Q10 limits postinfarct myocardial remodeling in rats // *Biochemistry (Mosc)*. 2007. V. 72. P. 332-338.
6. Ivanov A.V., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. Single intravenous injection of CoQ10 reduces infarct size in a rat model of ischemia and reperfusion injury // *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2013. V. 3. P. 1-7.
7. Ivanov A.V., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. Single intravenous injection of coenzyme Q10 protects the myocardium after irreversible ischemia // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013V. 155. P. 771-774.
8. Ivanov A., Tokareva O., Gorodetskaya E., Kalenikova E., Medvedev O. Cardioprotection with Intravenous Injection of Coenzyme Q10 is limited by Time of Administration after Onset of Myocardial Infarction in Rats // *J. Clin. Exp. Cardiol.* 2014. V. 5. P. 299. doi:10.4172/2155-9880.1000299.
9. Belousova M.A., Tokareva O.G., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. Intravenous treatment with coenzyme Q10 improves neurological outcome and reduces infarct volume after transient focal brain ischemia in rats // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2016. V. № 2. P. 103-109.
10. Belousova M.A., Tokareva O.G., Gorodetskaya E.A., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. Neuroprotective Effectiveness of Intravenous Ubiquinone in Rat Model of Irreversible Cerebral Ischemia // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2016. V. 161. № 2. P. 205-207.
11. Haritonova E.V., Kalenikova I.E., Gorodeckaya E.A., Medvedev O.S. Farmakokinetika solyubilizirovannogo CoQ10 v sostave preparata Kudesan pri parenteral'nyh putyah vvedeniya // *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2013. T. 84. № 6. S. 26-29.
12. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Tokareva O.G., Belousova M.A., Kulyak O.Yu., Artem'eva M.M., Medvedev O.S. Multi-Day Monitoring of Ubidecarenone Level in Rat Plasma and Tissues After a Single Intravenous Injection // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016. V. 49. № 11. P. 719-723.
13. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Belousova M.A., Kharitonova E.V., Tokareva O.G., Kulyak O.Yu., Medvedev O.S. Estimation of the Linearity of Ubidecarenone Pharmacokinetics After Intravenous Administration // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. V. 48. № 12. P. 775-776.
14. Kalenikova E.I., Gorodeckaya E.A., Belousova M.A., Haritonova E.V., Tokareva O.V., Artem'eva M.M., Medvedev O.S. Vnutrivennoe vvedenie koenzima Q10 povyshaet ego sodержanie v golovnom mozge krysa // *Ekspirimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2014. T. 77. № 10. S. 36-37.
15. Kalenikova E.I., Kharitonova E.V., Gorodetskaya E.A., Tokareva O.G., Medvedev O.S. Redox status and pharmacokinetics of coenzyme Q10 in rat plasma after its single intravenous administration // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2014. V.8. № 3. P. 267-272.
16. Kalenikova E.I., Gorodeckaya E.A., Obolenskaya O.N., Kulyak O.Yu., Artem'eva M.M., Medvedev O.S. Ubihinol kak terapevticheskoe sredstvo: rezul'taty eksperimental'nyh i klinicheskikh issledovanij // *Ekspirimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2017. T. 80. № 11. S. 39-42.
17. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Kulyak O.Yu., Kozaeva L.P., Makarov V.G., Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Medvedev O.S. Preclinical study of the pharmacokinetics of a new intravenous dosage form of ubiquinol // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018. V. 51. № 11. P. 949-953.
18. Kalenikova E.I., Gorodeckaya E.A., Obolenskaya O.N., Shapoval N.S., Makarov V.G., Medvedev O.S. Dinamika tkanevyh urovnej i redoks-status koenzima Q10 u krysa posle vnutrivennogo vvedeniya ubihinola // *Himikofarmacevticheskiy zhurnal*. 2018. T. 52. № 6. S. 149-152.
19. Kulyak O.Yu., Gorodeckaya E.A., Kalenikova E.I., Makarova M.N., Pozharitskaya O.N., Medvedev O.S. Ocenka kardioprotekturnoj effektivnosti innovacionnoj lekarstvennoj formy ubihinola dlya vnutrivennogo vvedeniya // *Ekspirimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2018. T. 81. № 4. S. 8-11.
20. Kalatanova A.V., Makarov V.G., Faustova N.M., Gushchin Ya.I., Makarova M.N. Ocenka kardioprotekturnogo dejstviya ubihinola na modeli reperfuzionnogo povrezhdeniya miokarda krysa // *Biomedicinskaya himiya*. 2018. T. 64. № 2. S. 188-194.