

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ КОЭНЗИМА Q₁₀ ПОВЫШАЕТ ЕГО СОДЕРЖАНИЕ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС

Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, М. А. Белоусова, Е. В. Харитоновна, О. В. Токарева, М. М. Артемьева, О. С. Медведев¹

Показано, что внутривенное введение раствора солюбилизованного коэнзима Q₁₀ обеспечивает быстрое и долговременное повышение его содержания в головном мозге относительно интактных крыс и крыс с ишемией мозга. Эти новые данные дают основание для изучения эффективности применения коэнзима Q₁₀ в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте.

Ключевые слова: коэнзим Q₁₀; ишемический инсульт; фармакокинетика.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт занимает второе место в структуре смертности населения, уступая лишь инфаркту миокарда. Несмотря на это арсенал фармакологических препаратов для патогенетического лечения ишемического инсульта на сегодняшний день крайне ограничен. Перспективным подходом к лечению ишемического инсульта является применение нейропротекторов — препаратов, улучшающих энергетические процессы в мозге и антиоксидантов. В последние годы в клиническую практику лечения заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной системы ус-

ренона) [2, 5]. Эффективность препарата обеспечивается, главным образом, сочетанием его антиоксидантной активности и биохимических функций участника дыхательной цепи митохондрий [3].

Эти же свойства могут быть полезны для его применения в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте. Однако, как показано нами ранее, прием препарата перорально даже в высоких дозах не меняет содержание убихинона в головном мозге. Преодоление коэнзимом Q₁₀ гематоэнцефалического барьера возможно в результате создания высокого градиента крови — головной мозг при его внутривенном введении [1].

Целью данного исследования явилось изучение возможности поступления и накопления коэнзима Q₁₀ в головном мозге крыс на протяжении суток после его однократного внутривенного введения в различных дозах в норме и патологии.

¹ ФГБОУ ВПО “Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова”, факультет фундаментальной медицины, 119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 31, корп. 5
пешно внедряются препараты коэнзима Q₁₀ (убидека-

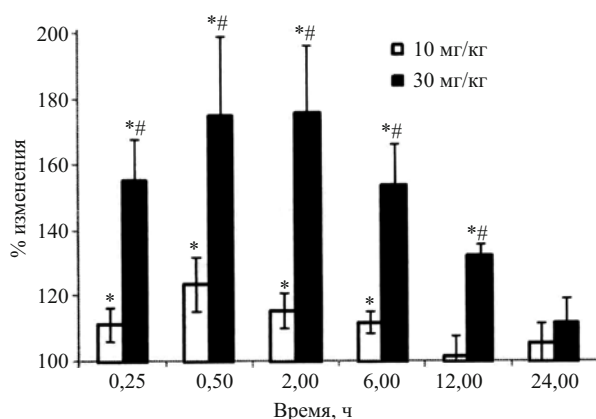


Рис. 1. Динамика содержания коэнзима Q₁₀ в головном мозге крыс в течение 1 сут после его внутривенного введения в дозах 10 и 30 мг/кг.

Данные представлены в виде % изменения по отношению к уровню коэнзима Q₁₀ у животных, получавших физиологический раствор;
* $p < 0,05$ vs животные, получавшие физиологический раствор;
$p < 0,05$ vs животные, получавшие коэнзим Q₁₀ в дозе 10 мг/кг.

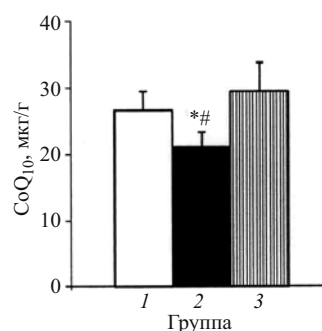


Рис. 2. Содержание коэнзима Q₁₀ в головном мозге крыс, подвергшихся 24-часовой ишемии головного мозга, и ложнооперированных крыс.

3 группы: 1 — ложнооперированные животные, 2 — животные с ишемией, получившие физиологический раствор; 3 — животные с ишемией, получившие препарат в дозе 30 мг/кг.
* $p < 0,05$ vs ложнооперированные животные;
$p < 0,05$ vs животные, получившие инъекцию препарата.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г. Динамику тканевых уровней коэнзима Q₁₀ изучали после внутривенного введения раствора солюбилизованного убидекаренона (Кудесан® капли для приема внутрь 3 %, ООО “Внешторг Фарма”) в дозе 10 и 30 мг/кг. Образцы ткани головного мозга крыс отбирали через 0,25; 0,5; 2; 6; 12; 24 ч после инъекции, используя на каждую временную точку по 4–7 животных. Для измерения фонового уровня коэнзима Q₁₀ образцы ткани мозга забирали у контрольных животных после введения физиологического раствора. Ишемический инсульт моделировали по методике Longa путем постоянной окклюзии средней мозговой артерии [4]. Крысам первой группы через 60 мин после начала окклюзии внутривенно вводили раствор солюбилизованного убидекаренона в дозе 30 мг/кг, крысам второй группы — физиологический раствор; крысы третьей группы были ложноперитонизированными ($n = 11$ в каждой группе). Животных декапитировали через 24 ч после начала ишемии и отбирали образцы ткани головного мозга.

Содержание коэнзима Q₁₀ в образцах ткани головного мозга измеряли методом ВЭЖХ с электрохимическим детектированием [1].

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Достоверность различий данных представляли в виде средних значений + стандартных отклонений. Для сравнения групп использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате однократного внутривенного введения раствора солюбилизованного убидекаренона в дозе 10 мг/кг достоверное повышение тканевого уровня коэнзима Q₁₀ определялось уже через 15 мин и сохранялось на протяжении как минимум 6 ч, достигая максимума через 30 мин после введения. Аналогичная динамика тканевых уровней убихинона была выявлена после введения препарата в дозе 30 мг/кг. Содержание

CoQ₁₀ в мозге при этом было в 3–5 раз выше, чем при введении в дозе 10 мг/кг, и сохранялось повышенным по сравнению с контрольной группой животных в течение 12 ч (рис. 1). Таким образом, показано, что внутривенное введение препарата крысам в различных дозах приводит к его накоплению в головном мозге животных, причем доза 30 мг/кг обеспечивает более длительное и значимое повышение коэнзима Q₁₀ в ткани головного мозга.

Нарушение проницаемости ГЭБ, вызванное постоянной ишемией головного мозга, способствовало более длительному сохранению повышенных уровней CoQ₁₀ в мозге. К исходу первых суток его содержание в мозге крыс, получивших инъекцию препарата, было сопоставимо с уровнем коэнзима Q₁₀ в мозге ложноперитонизированных животных и оставалось на 28 % выше, чем в группе контрольных животных (рис. 2).

ВЫВОДЫ

В результате проведенных экспериментов было показано, что внутривенное введение раствора солюбилизованного коэнзима Q₁₀ обеспечивает быстрое и долговременное повышение его содержания в головном мозге относительно интактных крыс и крыс с ишемией мозга. Эти новые данные дают основание для изучения эффективности применения коэнзима Q₁₀ в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00126).

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, О. С. Медведев, *Фармацевтический анализ*, **16**, 616–653, Аргамак-Медиа, Москва (2013).
2. J. Garrido-Maraver, M. D. Cordero, M. Oropesa-Avila, *Front Biosci (Landmark Ed.)*, **19**, 619–633 (2014).
3. M. L. Genova, G. Lenaz, *Biofactors.*, **37**(5), 330–354 (2011).
4. E. Z. Longa, P. R. Weinstein, S. Carlson, R. Cummins, *Stroke.*, **20**(1), 84–91 (1989).
5. M. Spindler, M. F. Beal, C. Henchcliffe, *Neuropsychiatr Dis Treat.*, **5**, 597–610 (2009).

Поступила 25.09.14

INTRAVENOUS INJECTION OF COENZYME Q₁₀ INCREASES ITS LEVEL IN RAT BRAIN

E. I. Kalenikova, E. A. Gorodetskaya, M. A. Belousova, E. V. Kharitonova, O. V. Tokareva, M. M. Artem'eva, O. S. Medvedev

Department of Fundamental Medicine, Moscow State University, Lomomnosvskii prosp. 31/5, Moscow, 119192 Russia

It is established that intravenous injection of solubilized coenzyme Q₁₀ provides quick and lasting increase in its level in the brain as compared to control intact rats and those with cerebral ischemia. These new data provide a basis for studying the efficacy of coenzyme Q₁₀ as a neuroprotective agent in ischemic stroke.

Keywords: coenzyme Q₁₀, pharmacokinetics, ischemic stroke