© Коллектив авторов, 2009
УДК 615.272.4.033.076.9

КОЭНЗИМ Q_{10}: ДЛИТЕЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ И ОТМЕНА

Е.И. Каленикова[1], канд. фарм. наук, **Е.А. Городецкая**[1], канд. биол. наук, **Г.Г. Коновалова**[2], канд. биол. наук, **О.С. Медведев**[1], докт. мед. наук, **Э.К. Рууге**[2], докт. физ.-мат. наук, **В.З. Ланкин**[2], докт. биол. наук

[1]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова;
[2]Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий

E-mail: eikaleni@fbm.msu.ru

В экспериментах на крысах показано, что длительное 6-недельное пероральное введение препарата коэнзима Q_{10} (10 мг/кг/сут) приводит к увеличению его концентраций в сыворотке крови (более чем в 10 раз) и миокарде левого желудочка (на 60%). Отмена препарата вызывает постепенное падение концентрации коэнзима Q_{10} в плазме крови до уровня контрольных значений, в то время как в миокарде содержание убихинона через 2 нед падает ниже контрольных значений и затем восстанавливается до исходного уровня в течение 1 мес.

Ключевые слова: коэнзим Q_{10}, фармакокинетика.

Коэнзим Q_{10} (убихинон Q_{10}) служит переносчиком электронов в дыхательной цепи митохондрий, принимая участие в процессах окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. В восстановленной форме убихинон Q_{10} проявляет антиоксидантные свойства, причем убифенол Q_{10} является единственным липидорастворимым антиоксидантом, который синтезируется в тканях млекопитающих. В организме осуществляется биорегенерация убихинона Q_{10} при помощи ферментных систем и аскорбиновой кислоты. В липидтранспортирующих частицах плазмы крови – липопротеидах низкой плотности (ЛНП) убифенол Q_{10} выполняет защитную функцию, предотвращая процессы свободнорадикального окисления и последующей модификации ЛНП, увеличивающей их атерогенность [5]. Кроме того, холестеринснижающие препараты (статины), ингибируя синтез убихинона Q_{10}, могут провоцировать свободнорадикальное окисление ЛНП, вследствие чего оправдано использование этих лекарственных средств совместно с убихиноном Q_{10} [2, 4].

Коэнзим Q_{10} – липофильное соединение с ограниченной растворимостью; его препараты характеризуются низкой биодоступностью. Водорастворимая

СОДЕРЖАНИЕ КОЭНЗИМОВ Q_{10} И Q_9 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МИОКАРДЕ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ($+Q_{10}$) И ОТМЕНЫ ПРЕПАРАТА ($-Q_{10}$)

Исследуемые ткани, нмоль/л		Контроль (n=34)	$+Q_{10}$		$-Q_{10}$	
			3 нед (n=8)	6 нед (n=8)	2 нед (n=8)	6 нед (n=8)
Сыворотка крови	Q_{10}	90 ± 9	1091 ± 227* $p_{1-2} = 0,007$	1254 ± 266* $p_{1-3} = 0,02$	213 ± 44* $p_{1-4} = 0,02$ $p_{4-2} = 0,01$ $p_{4-3} = 0,01$	99 ± 8 $p_{5-2} = 0,01$ $p_{5-3} = 0,003$ $p_{5-4} = 0,04$
	Q_9	682 ± 67	485 ± 130	687 ± 81	685 ± 50	585 ± 69
Миокард	Q_{10}	7,50 ± 0,61	10,1 ± 0,9* $p = 0,032$	11,8 ± 1,2* $p_{1-3} = 0,009$	3,0 ± 0,3* $p_{1-4} = 0,0001$ $p_{4-2} = 0,01$ $p_{4-3} = 0,01$	9,20 ± 0,77 $p_{5-4} = 0,001$
	Q_9	123,0 ± 7.8	172,0 ±11,2* $p_{1-2} = 0,037$	173 ± 15* $p1_{1-3} = 0,012$	55,0 ± 4,3* $p_{1-4} = 0,00001$ $p_{4-2} = 0,00001$ $p_{4-3} = 0,00001$	138 ± 12 $p_{5-4} = 0,01$

Примечание. n – число животных в группах. Оценку достоверности различий между группами проводили с помощью двухвыборочного t-теста Стьюдента с различными дисперсиями; p – вероятность ошибки.

(солюбилизированная) форма коэнзима Q_{10}, разработанная и запатентованная отечественными специалистами, является действующим веществом препаратов серии «Кудесан» (ЗАО «АКВИОН», Москва, Россия). В настоящей работе исследовали изменение уровня убихинона в крови и миокарде млекопитающих при длительном введении препарата «Кудесан» и после его отмены.

Экспериментальная часть

Исследование выполнено на крысах-самцах Wistar массой 300–350 г, содержащихся в условиях вивария на стандартной диете. Животным опытной группы ежедневно в течение 6 нед при помощи пищеводного зонда вводили 0,33 мл/кг препарата «Кудесан» (10 мг/кг коэнзима Q_{10} и 1,5 мг/кг витамина Е). Животным контрольной группы вводили равную дозу растворителя (водный раствор кремофора и сорбиновой кислоты). В отличие от человека ткани крыс содержат преимущественно коэнзим Q_9, а не коэнзим Q_{10}. Содержание коэнзимов Q в сыворотке крови и миокарде крыс определяли через 3 и 6 нед введения препарата (растворителя) и спустя 2 и 6 нед после его отмены. Сыворотку крови и левый желудочек сердца замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -30°С. Экстракцию коэнзимов Q_{10} и Q_9 из сыворотки крови и миокарда крыс, а также их количественный анализ методом ВЭЖХ проводили согласно опубликованной методике [1]. Содержание коэнзима Q_{10} в сыворотке крови крыс, ежедневно получавших 10 мг/кг коэнзима Q_{10} в течение 6 нед, достоверно возрастало в 12–15 раз по сравнению с контролем (см. таблицу, рис. 1). Полученные в эксперименте результаты соответствуют данным литературы об увеличении содержания Q_{10} в сыворотке крови крыс при разных способах введения различных препаратов Q_{10} [3, 6, 7]. Содержание в сыворотке крови коэнзима Q_9 (который доминирует в тканях крыс) достоверно не изменялось после введения коэнзима Q_{10}. В то же время в миокарде крыс после введения коэнзима Q_{10} в течение 6 нед достоверно возрастал не только уровень коэнзима Q_{10}, но и содержание коэнзима Q_9. Это объяснимо возможной биотрансформацией коэнзима Q_{10} в коэнзим Q_9 в тканях крыс в соответствии с высказанными ранее предположениями [1].

После прекращения введения коэнзима Q_{10} его содержание в сыворотке крови через 2 нед многократно снижалось, достигая исходного уровня к концу 6-й недели (см. таблицу и рис. 1). Через 2 нед после отмены препарата содержание коэнзимов Q в миокарде крыс резко падало, спускаясь ниже исходных значений: Q_{10} – на 60%, Q_9 – на 55%. В течение последующих 4 нед эти показатели вновь возрастали до исходного уровня (см. таблицу, рис. 2).

Таким образом, введение коэнзима Q_{10} приводит к многократному увеличению его содержания в плазме крови и менее выраженному увеличению его уровня в миокарде. Отмена препарата сопровождается постепенным падением концентрации коэнзима Q_{10} в плазме крови до уровня контрольных значений, в то время как в миокарде содержание убихинона сначала падает ниже контрольных значений и затем восстанавливается до исходного уровня в течение 1 мес. Выраженный эффект отмены коэнзима Q_{10}, впервые зарегистрированный в данном исследовании, диктует необходимость тщательного подхода к разработке схемы применения его препаратов с учетом возможных различий в фармакокинетике при использовании разных лекарственных форм и доз вводимого коэнзима Q_{10}. Так как рекомендуется включение коэнзима Q_{10} в терапию ряда заболеваний, в частности патологий сердечно-сосудистой системы, необходимо проведение контрольных измерений коэнзима Q_{10} в процессе лечения.

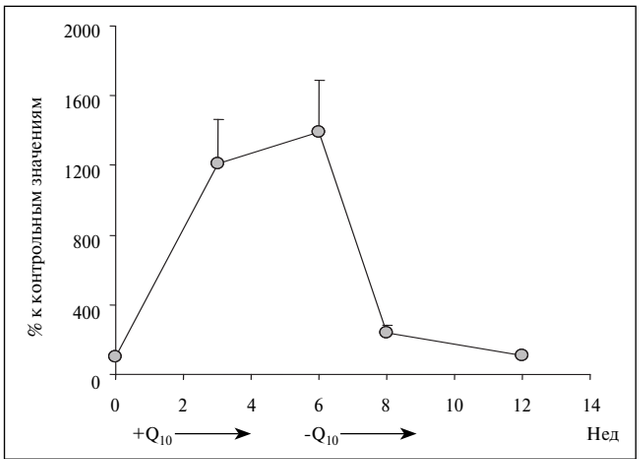

Рис. 1. Динамика изменения содержания коэнзима Q_{10} в сыворотке крови крыс в течение 6 нед введения коэнзима Q_{10} и 6 нед после его отмены

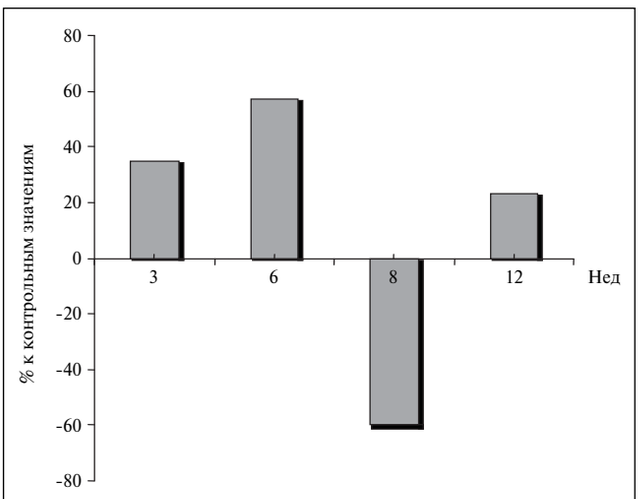

Рис. 2. Динамика изменений содержания коэнзима Q_{10} в миокарде левого желудочка крыс в течение 6 нед введения коэнзима Q_{10} и 6 нед после его отмены

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 08-04-01138-а, 08-04-00992-а).

Выводы

1. Длительное 6-недельное пероральное введение препарата коэнзима Q_{10} приводит к увеличению его концентраций в сыворотке крови (более чем в 10 раз) и миокарде левого желудочка (на 60%).

2. Для дозы коэнзима Q_{10} 10 мг/кг через 2 нед после прекращения введения обнаружен синдром отмены, проявившийся в резком временном снижении его миокардиальных уровней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Колокольчикова Е.Г., Шашурин Д.А., Медведев О.С. Хроническое введение коэнзима Q_{10} ограничивает постинфарктное ремоделирование миокарда у крыс // Биохимия. – 2007. – Т. 72, № 3. – С. 407–415.

2. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. – М.: 2001. – 78 с.

3. Chopra R.K., Goldman R., Sinatra S.T., and Bhagavan H.N. Relative bioavailability of coenzyme Q_{10} formulations in human subjects // Int J Vitam Nutr Res. – 1998. – Vol. 68, № 2. – P. 109–113.

4. Singh R.B., Neki N.S. et al. Effect of coenzyme Q_{10} on risk of atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction // Mol. Cll. Biochem. – 2003. – Vol. 264, № 1–2. – P. 75–82.

5. Turunen M., Olsson J., Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q // Biochimica and Biophysica Acta. – 2004. – Vol. 1660. – P. 171–199.

6. Ullman U., Metzner J., Schulz C. et al. A new coenzyme Q_{10} tablet-grade formulation (all-Q) is bioequivalent to Q-Gel and both have better bioavailability properties than Q-Sorb // Journal of Medical Food. – 2005. – Vol. 8, № 3. – P. 397–399.

7. Zaghloul A.A., Gurley B., Khan M., Bhagavan H. et al. Bioavailability assessment of oral coenzyme Q_{10} formulations in dogs // Drug Dev Ind Pharm. – 2002. – Vol. 28, № 10. – P. 1195–1200.

SUMMARY

Coenzyme q10: long-term administration and discontinuance

Ye.I. Kalenikova, Candidate of Pharm. Sciences[1]; Ye.A. Gorodetskaya, Candidate of Biol. Sciences[1], G.G. Konovalova, Candidate of Biol. Sciences[2]; O.S. Medvedev, MD[1]; E.K. Ruuge, Doctor of Physicomath. Sciences[2]; V.Z. Lankin, Doctor of Biol. Sciences[2]

[1]M.V. Lomonosov Moscow State University; [2]Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Russian Agency for Medical Technologies

Rat experiments have indicated that long 6-week oral administration of coenzyme Q_{10} (10 mg/kg/day) causes an increase in its concentrations in the serum (by more than 10 times) and in the left ventricular myocardium (by 60%). Discontinuance of the agent induces a gradual fall in plasma coenzyme Q_{10} concentrations to the control values while the myocardial content of ubiquinone drops below the control values in 2 weeks and then returns to the baseline levels within a month.

Key words: *coenzyme Q_{10}, pharmacokinetics.*

«Бионап» итальянская компания (Сицилия), поставляющая полезные активные компоненты из средиземноморских растений и фруктов, которые можно использовать для пищевых добавок, в функциональной пище и косметической продукции. Компания «Бионап» занимается экстракцией с 1997 г., и за эти годы был разработан оригинальный метод экстракции. Биологическая активность экстрактов компании «Бионап» отмечена в международных научных документах и подтверждена клиническими исследованиями. Ее экстракты широко используются для терапии кожных, аллергических заболеваний, при простате и желудочных расстройствах, оксидативном стрессе. Их рекомендуют применять лицам с пониженной антиоксидантной способностью (диабетикам, курящим, спортсменам). Экстракты компании «Бионап» используются для производства пищевых добавок и косметики многими итальянскими и международными компаниями, в том числе: «Rottapharm» (Италия), «Biofutura» (группы Sigmatau-italia), «Dr.Ciccarelli» (Италия), «Poolfarma» (Италия), «Amway» (США), «Enzimatycterapy» (США.), «Novartis» (Италия), «Deborahcosmetici» (Италия), «Parmalat» (Италия), «Dietetica express» (Испания), «Oxygene» (Франция) и др.

ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ

- Pantescal *содержит экстракты колючих каперсов, черной смородины и женьшеня, а также оливковое масло. Повышает иммунитет у людей, страдающих аллергией, уменьшает симптомы, вызванные такими аллергенами, как пыльца, пыль, никель и т.д.*
- Vitis Biocomplex *содержит экстракт красного сицилийского вина Jacquez, активные вещества которого являются сильнейшими антиоксидантами и антирадикалами. Рекомендуется как профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.*
- Red orange complex (ROC) *содержит экстракт трех видов сицилийских апельсин, в составе которого цианидин-3-глюкозиды, феруловая, кумаровая, кофейная и синапиевая кислоты, эсперидин , нарирутин и витамин С. Снижает эффект стресса. Особенно рекомендуется диабетикам, курящим, спортсменам. Проявляет антипролиферативную активность при доброкачественных опухолях простаты. При приеме перорально эффективно защищает кожу от вредного влияния УФ-лучей.*

КОСМЕТИКА С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ

- Mucosave *содержит хитозан , экстракт опунции инжирной. Повышает естественную защиту слизистых оболочек (буккальной, вагинальной, ротовой полости) от химических реагентов и микробов.*
- Mucosave Plus *содержит хитозан, опунцию инжирную, колючие каперсы, оливковое масло, мальтодекстрины. Обладает высокой противовоспалительной, антиаллергенной, иммуностимулирующей активностью, способствует рубцеванию.*
- Opuntia Biocomplex *состоит из концентрированных полисахаридов, извлеченных из кладодия индийского фикуса. Восстанавливает активность кожи, ускоряет заживление , способствует рубцеванию.*
- Skin Moon *содержит экстракты колючих каперсов, апельсинов, а также оливковое масло, рис. Обладает высоким отбеливающим эффектом, улучшает цвет лица, придавая натуральный блеск коже. Используется при производстве депигментированных кремов и эмульсий для загара.*
- Skin Save *содержит экстракт опунции инжирной, колючих каперсов, а также оливковое масло. Обладает успокаивающим и защитным эффектом для чувствительной кожи, рекомендуется в комплексной терапии атопических и себорейных дерматитов, акне и псориаза.*

Контактная информация:
тел.: + 39 349 5700312,
e-mail: silik@tiscali.it
Селиверстова Галина