

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2017

Е. И. Каленикова^{1*}, Е. А. Городецкая¹, О. Ю. Куляк¹, Л. П. Козаева¹,
В. Г. Макаров², О. Н. Пожарицкая³, А. Н. Шиков³, О. С. Медведев¹

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ИННОВАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ УБИХИНОЛА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

¹ ФГБОУ "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1; * e-mail: eikaleni@yandex.ru

² ЗАО НПО "ДОМ ФАРМАЦИИ", Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Кузьмоловский, 245.

³ ЗАО "Санкт-Петербургский институт фармации", Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, п. Кузьмоловский, 245.

Впервые изучена фармакокинетика убихинола в инновационной лекарственной форме для внутривенного введения. В эксперименте на крысах продолжительностью 48 ч с использованием метода ВЭЖХ с электрохимическим детектированием выявлен биэкспоненциальный характер кинетических кривых и рассчитаны основные фармакокинетические параметры: площадь под кинетическими кривыми, период полувыведения, общий клиренс. Фармакокинетика препарата в изученном интервале доз (5, 10 и 20 мг/кг) нелинейна, большей дозе соответствует меньшая величина клиренса. Многократность введения приводит к возрастанию клиренса, что предполагает большую интенсивность процесса поступления препарата в ткани органов, необходимого для реализации протекторных эффектов убихинола. Постепенное окисление убихинола в плазме крови отражает включение препарата в эндогенные окислительно-восстановительные процессы.

Ключевые слова: убихинол; убихинон; фармакокинетика; внутривенно; редокс-статус.

Гиперпродукция свободных радикалов кислорода и истощение антиоксидантного резерва — важнейшие факторы, определяющие степень ишемического повреждения органа [1, 2]. На протяжении десятилетий не ослабевает интерес к антиоксиданту эндогенного происхождения — коэнзиму Q₁₀ (CoQ₁₀) как нейро- и кардиопротектору [3 – 6]. Существующие лекарственные формы CoQ₁₀ предназначены для приема внутрь. Эффективность абсорбции CoQ₁₀ в кишечнике очень мала в результате его нерастворимости в воде, ограниченной растворимости в жирах и относительно большой молекулярной массы. Биодоступность при таком способе введения для разных фармацевтических композиций CoQ₁₀ оценивается как 0,1 – 3 % [7, 8]. Целям и условиям экстренной терапии острых ишемических состояний миокарда и головного мозга соответствует внутривенное введение CoQ₁₀, обеспечивающее максимально быстрое пополнение антиоксидантного резерва тканей [9, 10]. Однако инъекционные лекарственные препараты на основе CoQ₁₀ отсутствуют. В живых системах эндогенный CoQ₁₀ представлен в 2 формах — окисленной (убихинон) и восстановленной (убихинол). Именно убихинол проявляет антиоксидантные свойства, окисляясь до убихинона в реакциях со свободными радикалами. Обратное восстановление до убихинола происходит с помощью эндогенных систем регенерации (аскорбата, токоферола) [5, 11, 12]. Соотношение окисленной и восстановленной форм

CoQ₁₀ (редокс-статус) рассматривается в качестве биомаркера окислительного стресса [13]. Очевидно, что ведущая роль в достижении протекторных эффектов убихинона обусловлена антиоксидантными свойствами, реализуемыми после его превращения в организме в восстановленную форму — убихинол. Единичные исследования эффективности убихинола при сердечно-сосудистых [14, 15] и нейродегенеративных заболеваниях [16 – 18] проводились только при его приеме внутрь. Парентеральное введение убихинола использовано лишь одной группой исследователей на экспериментальной модели геморрагического шока [19]. Результаты экспериментов, проведенных нашей исследовательской группой, убедительно доказали высокий терапевтический потенциал убихинона, введенного внутривенно, на фоне развившейся ишемии миокарда и головного мозга [20 – 23]. Эффективность убихинола как самостоятельного фармакологического агента может быть гораздо выше.

В настоящее время специалистами ЗАО НПО "ДОМ ФАРМАЦИИ" разработана инновационная лекарственная форма убихинола — раствор его солибутилизированной субстанции для внутривенного введения. Целью исследования было изучение фармакокинетики восстановленной формы CoQ₁₀ — убихинола — в лекарственной форме для внутривенного введения.

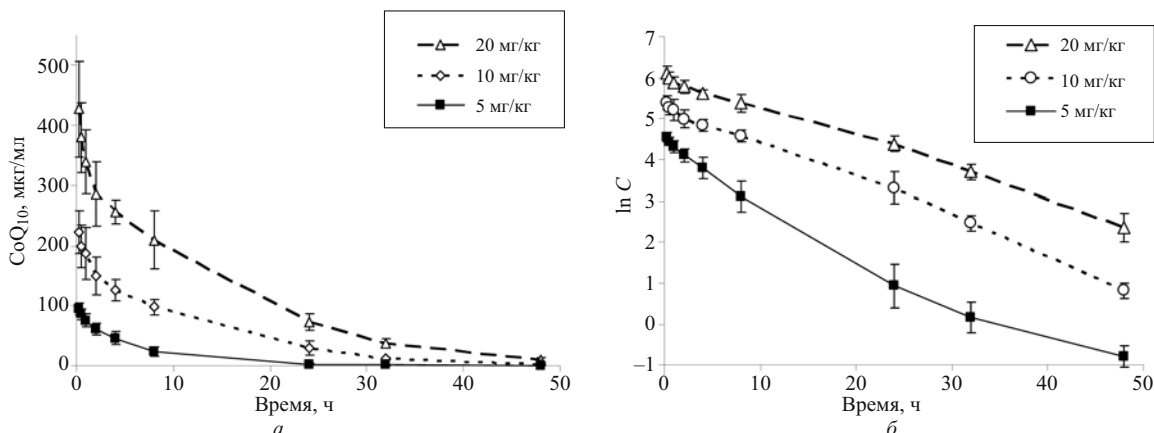


Рис. 1. Кинетические кривые прироста общей концентрации CoQ_{10} в плазме крыс на протяжении 48 ч после однократного внутривенного введения препарата в дозе 5, 10, 20 мг/кг: *a* — координаты “концентрация — время”, *б* — координаты “ln концентрации — время”.

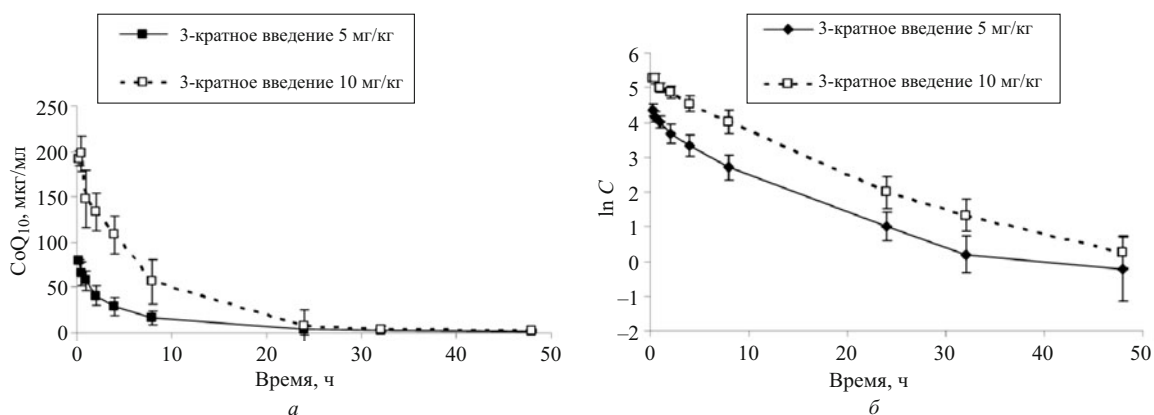


Рис. 2. Кинетические кривые прироста общей концентрации CoQ_{10} в плазме крыс на протяжении 48 ч после третьего внутривенного введения препарата в дозе 5 и 10 мг/кг: *a* — координаты “концентрация — время”, *б* — координаты “ln концентрации — время”.

Экспериментальная часть

Лекарственная форма убихинола для внутривенного введения представляет собой 1 % водный раствор солюбилизированной субстанции. Исследование проведено на крысах-самцах Wistar массой 300 – 350 г, полученных из питомника “Столбовая” ФГБУ НЦБМТ ФМБА России, в соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики” и разрешением комитета по биоэтике МГУ им. М. В. Ломоносова. Наркотизированным животным (хлоралгидрат, 400 мг/кг) имплантировали катетеры в бедренную вену для внутривенного введения препарата и в бедренную артерию для забора образцов крови. Фармакокинетику препарата изучали при однократном и многократном введении. Препарат вводили однократно в 3 дозах (5, 10, 20 мг/кг) для определения линейности фармакокинетики; многократно — в 2 дозах (5, 10 мг/кг) 1 раз в день в течение 3 дней. Для каждой дозы использовали по 6 животных. Отбор проб крови осуществляли до и через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24; 32; 48 ч после последнего введения препарата. Образцы плазмы замораживали до количественного определе-

ния. По результатам исследования для каждой дозы строили кинетические кривые “концентрация коэнзима Q_{10} в плазме — время”, рассчитывали площади под кинетическими кривыми ($AUC_{0 \rightarrow 48}$ ч), общий клиренс (Cl_T), период полувыведения ($T_{1/2}$). Для расчета фармакокинетических параметров использовали программу “Kinetica 5.0” (Thermo Fisher Scientific, USA). Для проверки гипотезы линейности использовали подходы, рекомендованные Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [24].

Количественный анализ CoQ_{10} в плазме проводили по валидированной методике с использованием ВЭЖХ с электрохимическим детектированием на оборудовании фирмы “Environmental Sciences Associate, Inc.”, (США): насос модели 580 и электрохимический детектор “Coulchem II”, в изократическом режиме на колонке $150 \times 4,6$ мм с сорбентом C18 (5 мкм) при скорости потока элюента 1,4 мл/мин. Подвижная фаза — 0,3 % NaCl в смеси этанол — метанол — 7 % HClO_4 (970:20:10). Электрохимическое детектирование осуществляли в окислительном режиме с помощью аналитической ячейки (model 5011) при напряжении на первой паре электродов – 50 мВ и + 350 мВ — на вто-

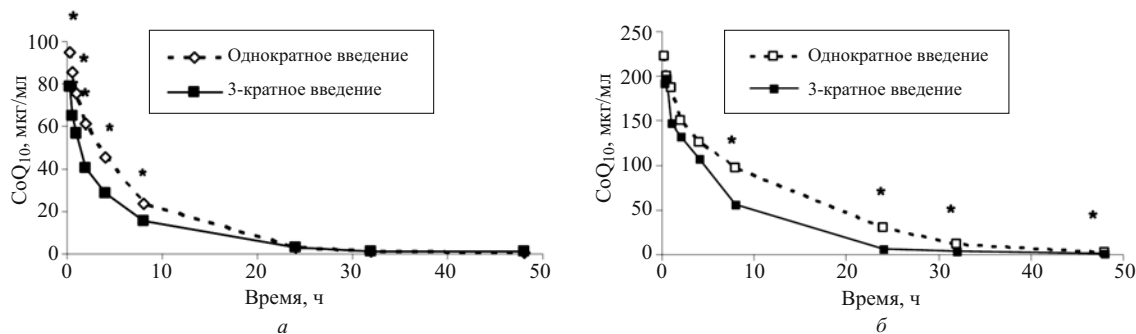


Рис. 3. Кинетические кривые CoQ_{10} в плазме крови крыс после однократного и 3-кратного внутривенного введения препарата убихинола в дозе 5 (а) и 10 мг/кг (б).

рой. Регистрацию и обработку хроматографических данных проводили с помощью компьютерной программы фирмы “Environmental Sciences Associate, Inc.”, (США). Нижний предел количественного определения CoQ_{10} – 0,25 мкг/мл.

Для экстракции аналита к 100 мкл плазмы крови прибавляли 220 мкл этанола и 550 мкл *n*-гексана, тщательно встряхивали в течение 10 мин, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 3 мин и верхний слой *n*-гексана отбирали в объеме 500 мкл. К остатку прибавляли еще 550 мкл *n*-гексана и повторяли процедуру экстракции и отбора экстракта. Объединенный экстракт упаривали досуха и растворяли в этаноле. Эффективность экстракции убихинола из плазмы крови крыс составила 91,7 – 113 %. Экстракт анализировали дважды: до и после полного восстановления до убихинола (с помощью добавления раствора натрия тетрагидробората в этаноле). Уровни убихинола, детектируемые до восстановления, соответствовали концентрации нативного, неокисленного препарата в плазме крови крысы. Добавление восстановителя переводило окисленную форму в восстановленную и позволяло определить общую концентрацию CoQ_{10} в плазме крови. Значения общей концентрации CoQ_{10} использованы для построения кинетических кривых и расчета фармакокинетических параметров. По данным литературы и собственным результатам [25, 10] содержание эндогенного CoQ_{10} в плазме крови крысы составляет менее 0,1 мкг/мл. Такая концентрация находится ниже предела количественного определения, поэтому количественная оценка исходных значений CoQ_{10} не проводилась. Тем не менее для учета фоновых уровней CoQ_{10} величину пика в нулевой пробе вычитали из величины пиков во всех последующих пробах для каждого животного. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы “Statistica for Windows 6.0”. Достоверность отличий определяли с использованием непараметрического *U*-критерия Манна — Уитни и Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Изучение фармакокинетики является неотъемлемой частью доклинических испытаний фармакологическо-

го средства. Известные из литературы данные о фармакокинетике CoQ_{10} получены преимущественно при введении внутрь его окисленной формы [12, 26, 27, 28]. Данные по внутрисосудистому введению CoQ_{10} единичны [29, 30].

По результатам однократного введения для каждой дозы препарата (5, 10 и 20 мг/кг) построены кинетические кривые зависимости “прирост общей концентрации CoQ_{10} — время” в абсолютных значениях и в полулогарифмических координатах (рис. 1).

Анализ кинетических кривых “ln концентрации — время” выявил их биэкспоненциальный характер для всех 3 доз препарата:

для 5 мг/кг кинетика описывалась уравнением

$$C = 50,09e^{-0,38t} + 79,02e^{-0,26t},$$

для 10 мг/кг — $C = 131,60e^{-0,09t} + 117,44e^{-0,14t}$,

для 20 мг/кг — $C = 391,0e^{-0,07t} + 1285,6e^{-6,49t}$,

где t — время, ч; C — концентрация в мкг/мл. Сходный биэкспоненциальный характер кинетической кривой мы наблюдали ранее при внутривенном введении убихинона [31]. По аналогии с убихиноном можно предположить, что первая, короткая фаза, соответствует быстрому распределению препарата в сильно васкуляризованные органы; следующая фаза связана, главным образом, с продолжающимся процессом накопления и депонирования препарата в печени. Основные фармакокинетические параметры CoQ_{10} после его однократного введения в 3 дозах представлены в табл. 1.

Таблица 1
Основные фармакокинетические параметры CoQ_{10} после однократного внутривенного введения препарата убихинола в дозе 5, 10, 20 мг/кг

Доза, мг/кг	Параметр		
	$AUC_{0 \rightarrow 48}$ ч, мг · ч/мл	Cl_T , мл/ч	$T_{1/2}$, ч
5	$0,662 \pm 0,285$	$2,98 \pm 0,85$	$9,16 \pm 3,65$
10	$2,263 \pm 0,304$ # $p < 0,01$	$1,54 \pm 0,22$ # $p < 0,01$	$7,81 \pm 0,36$
20	$5,489 \pm 0,574$ * $p < 0,01$, # $p < 0,01$	$1,31 \pm 0,13$ # $p < 0,01$, * $p < 0,05$	$9,05 \pm 1,96$ * $p < 0,05$

Отличие от дозы 5 мг/кг; * отличие от дозы 10 мг/кг.

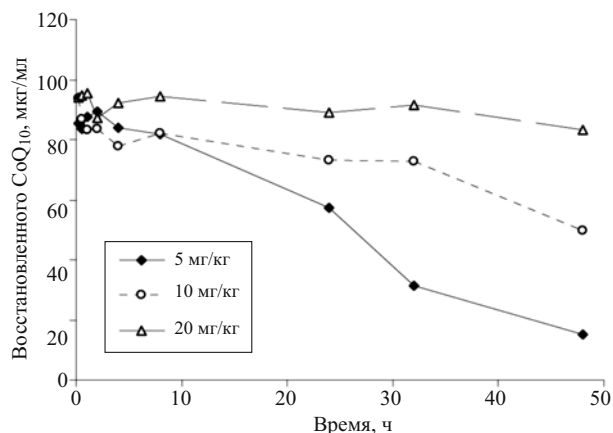


Рис. 4. Окисление убихинола в плазме крови крыс после однократного внутривенного введения в 3 дозах.

Проверка гипотезы линейности является важнейшей составляющей фармакологического анализа, так как позволяет оценить предсказуемость изменений концентраций в ответ на изменение дозы фармакологического средства. С увеличением дозы отмечается снижение клиренса убихинола, возможно, из-за ограниченной скорости экскреции коэнзима Q₁₀, происходящей в основном за счет секреции в желчь [26, 32]. Данные табл. 1 демонстрируют и значимые различия времени полувыведения, рассчитанные для разных доз, что характерно для нелинейной кинетики препаратов. Однако зависимость между площадями под кривыми “концентрация — время” и дозами препарата носила характер линейной регрессии ($y = 0,344x - 1,026$) с коэффициентом корреляции 0,9997 ($p < 0,01$). Это позволяло предположить линейность фармакокинетики в изученном диапазоне доз. Для дальнейшей проверки гипотезы линейности проводили нормирование кинетических кривых относительно дозы (в случае совмещения нормированных и фактических кривых гипотеза линейности принимается) [24]. Нормирование проводили делением концентрации для каждой временной точки при дозе 20 мг/кг на 2 и на 4 для получения нормированных кривых для доз 10 и 5 мг/кг, соответственно. Сравнение фактической и нормированной кривых показало их значимое расхождение для обеих доз препарата ($p < 0,05$). Эти результаты демонстрируют, что аналогично убихинону [29]

Таблица 2
Фармакокинетические параметры CoQ₁₀ после его 3-кратного введения в дозах 5 и 10 мг/кг (интервал между введениями — 24 ч)

Доза, мг/кг	Параметры		
	AUC_{0-48} ч, мг · ч/мл	Cl_T , мл/ч	$T_{1/2}$, ч
5	0,483 ± 0,08	4,09 ± 0,76	16,00 ± 8,40
10	1,618 ± 0,412 [#]	2,45 ± 0,79 [#]	10,33 ± 1,55

[#] Отличие от дозы 5 мг/кг, $p < 0,01$.

фармакокинетику убихинола имеет нелинейный характер.

Для выявления возможного накопления в плазме крови необходимо изучить фармакокинетику препарата при многократном введении и сравнить с данными по однократному введению [24]. По результатам 3-кратного введения препарата в дозах 5 и 10 мг/кг построены кинетические кривые зависимости “прирост общей концентрации CoQ₁₀ — время” в абсолютных значениях и в полулогарифмических координатах (рис. 2).

Основные фармакокинетические параметры CoQ₁₀ после его 3-кратного введения в 2 дозах представлены в табл. 2.

Данные табл. 2 демонстрируют значимые различия параметров общего клиренса, рассчитанные для 2 доз, что еще раз подтверждает нелинейность кинетики препарата. Величина времени полувыведения при существенной разнице средних значений статистически не различалась между дозами из-за высокой вариабельности этого параметра для дозы 5 мг/кг.

Результаты, представленные на рис. 3, показывают, что концентрации препарата в плазме крови после 3-кратного введения были ниже, чем после однократного. Достоверность различий наблюдалась для дозы 5 мг/кг в первые 8 ч (рис. 3, а), для дозы 10 мг/кг — в период с 8 до 48 ч (рис. 3, б) после введения. Соответственно, рассчитанные значения клиренса при 3-кратном введении оказались существенно выше ($p < 0,05$), чем при однократном: для дозы 5 мг/кг — 4,09 против 2,91 мл/ч, для дозы 10 мг/кг — 2,45 против 1,54 мл/ч. Учитывая, что преимущественный путь экскреции CoQ₁₀ — секреция в желчь [26] — насыщаем, возросший клиренс может быть обусловлен более интенсивным поступлением в ткани органов. В изучаемом диапазоне доз многократность введения способствовала возрастанию клиренса, что, в свою очередь, предполагает более эффективное пополнение тканей препаратом [3]. Так же как и при однократном, при 3-кратном введении большей дозе препарата соответствовало меньшее значение клиренса.

После введения препарата доля убихинола в общем плазменном пуле CoQ₁₀ постепенно снижалась и через 48 ч составляла 15, 50 и 83 % для доз 5, 10 и 20 мг/кг, соответственно (рис. 4). Очевидно, что с увеличением дозы сохранность препарата в плазме (в восстановленной форме) как в абсолютном, так и в процентном выражении повышается. Окисление убихинола является следствием включения препарата в эндогенные окислительно-восстановительные процессы, т.е. свидетельством реализации его антиоксидантного действия. Редокс-активность внутривенно введенного коэнзима Q₁₀ (в окисленной форме) была выявлена нами и ранее: при дозе 30 мг/кг через 48 ч в плазме крови оставалось около 10 % убихинона и более 90 % присутствовало в виде убихинола [31].

Таким образом, для инновационной лекарственной формы убихинола, предназначенной для внутривенного введения, впервые изучена фармакокинетику в до-

зах 5, 10 и 20 мг/кг. Выявлен биэкспоненциальный характер кинетических кривых и рассчитаны основные фармакокинетические параметры: площадь под кинетическими кривыми, период полувыведения, общий клиренс. Фармакокинетика препарата в изученном интервале доз нелинейна: большей дозе соответствует меньшая величина клиренса. Многократность введения приводит к возрастанию клиренса, что предполагает большую интенсивность процесса поступления препарата в ткани органов, необходимого для реализации протекторных эффектов убихинола. Постепенное окисление убихинола в плазме крови отражает включение препарата в эндогенные окислительно-восстановительные процессы. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейших клинических исследований препарата.

Исследование выполнено частично (изучение редокс-статуса; обзор литературы) за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00126).

ЛИТЕРАТУРА

1. J. M. McCord, *New England J. Med.*, **312**(3), 159 – 163 (1985).
2. D. B. Sawyer, D. A. Siwik, L. Xiao, et al., *J. Mol. Cell Cardiol.*, **34**, 379 – 388 (2002).
3. B. Sarter, *J. Cardiovasc. Nurs.*, **16**(4), 9 – 20 (2002).
4. J. M. Villalba, C. Parrado, M. Santos-Gonzales and F. J. Alcaín, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **19**(4), 535 – 554 (2010).
5. A. Ayer, P. Macdonald, and Roland Stocker, *Annu. Rev. Nutr.*, **35**, 3.1 – 3.39 (2015).
6. Yang Xifei, Zhang Yanling, Xu, Hua, et al., *Cur. Topics Med. Chem.*, **16**(8), 858 – 866 (2016).
7. Y. Zhang, M. Turunen, and E. L. Appelkvist, *J. Nutr.*, **126**(9), 2089 – 2097 (1996).
8. Е. В. Харитоновна, Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, О. С. Медведев, *Сиб. мед. обозрение*, **84**(6), 26 – 29 (2013).
9. Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, М. А. Белоусова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(10), 36 – 37 (2013).
10. Е. И. Каленикова, Е. А. Gorodetskaya, О. G. Tokareva, et al., *Pharm. Chem. J.*, **49**(11), 719 – 723 (2016); *Хим.-фарм. журн.*, **49**(11), 3 – 7 (2015).
11. M. Turunen, J. Olsson, and G. Dallner, *Biochim Biophys Acta*, **1660**(1 – 2), 171 – 199 (2004).
12. H. N. Bhagavan and R. K. Chopra, *Free Rad. Res.*, **40**(5), 445 – 453 (2006).
13. K. Matsuo, K. Kasai, K. Hosoe, and I. Funachai, *Biomed. Chromatography*, **30**(4), 500 – 502 (2016).
14. P. H. Langsjoen, A. M. Langsjoen, *Biofactors*, **32**(1 – 4), 119 – 128 (2008).
15. Q. Shen, J. B. Hiebert, A. R. Thimmesch, et al., *Res. Revises: J. Nursing Health Sci.*, **2**(2), 4 – 9 (2016).
16. L. Garcia-Corzo, M. Luna-Sanchez, C. Doerrier, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1842**(7), 893 – 901 (2014).
17. J. Lucchetti, M. Marino, S. Papa, et al., *PLoS One*, **8**(7), 69540 (2013).
18. A. Yoritaka, S. Kawajiri, Y. Yamamoto, et al., *Parkinsonism Relat. Disord.*, **21**(8), 911 – 916 (2015).
19. Q. Shen, N. Holloway, A. Thimmesch, et al., *Physiol Rep.*, **20**(2), 11 (2014).
20. A. Ivanov, E. Gorodetskaya, E. Kalenikova and O. Medvedev, *World J. Cardiovas. Diseases*, **3**(5A); DOI: 10.4236 / wjcd.2013.35A001 (2013).
21. A. Ivanov, O. Tokareva, E. Gorodetskaya, et al., *J. Clin. Experim. Cardiol.*, **5**(4); DOI: 10.4172 / 2155 – 9880.1000299 (2014).
22. M. A. Belousova, O. G. Tokareva, E. A. Gorodetskaya, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **161**(2), 245 – 247 (2016).
23. M. A. Belousova, O. G. Tokareva, E. A. Gorodetskaya, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **67**(2), 103 – 109 (2016).
24. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 843 – 853.
25. W. H. Ibrahim, H. N. Bhagavan, R. K. Chopra and C. K. Chow, *J. Nutr.*, **130**, 2343 – 2348 (2000).
26. M. V. Miles, *Mitochondrion*, **7**, Suppl. P, S72 – 77 (2007).
27. E. I. Kalenikova, E. A. Gorodetskaya and O. S. Medvedev, *Bul. Exp. Biol. Med.*, **146**(3), 313 – 316 (2008).
28. M. V. Karlina, O. N. Pozharitskaya, V. M. Kosman, et al., *Pharm. Chem. J.*, **46**(7), 456 – 459 (2012); *Хим.-фарм. журн.*, **46**(7), 52 – 55 (2012).
29. E. I. Kalenikova, E. A. Gorodetskaya, M. A. Belousova, et al., *Pharm. Chem. J.*, **48**(12), 775 – 776 (2015); *Хим.-фарм. журн.*, **48**(12), 7 – 8 (2014).
30. A. Nishimura, H. Yanagawa, N. Fujikawa, et al., *J. Health Sci.*, **55**(4), 540 – 548 (2009).
31. E. I. Kalenikova, E. V. Kharitonova, E. A. Gorodetskaya, et al., *Biochem., Suppl. Series B*, **8**(3), 267 – 272 (2014).
32. M. Bentinger, G. Dallner, T. Chojnacki, and E. Swiezewska, *Free Radic. Biol. Med.*, **34**, 563 – 575 (2003).

Поступила 06.04.17

PRECLINICAL STUDY OF PHARMACOKINETICS OF A NEW MEDICINAL FORM OF UBIQUINOL FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION

E. I. Kalenikova^{1*}, E. A. Gorodetskaya¹, O. Yu. Kulyak¹, L. P. Kozaeva¹, V. G. Makarov², O. N. Pozharitskaya³, A. N. Shikov³, and O. S. Medvedev

¹ Department of Basic Medicine, Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

² Research and Production Corporation Pharmacy House, Kuzmolovo, Vsevolozhsk district, Leningrad oblast, 188663 Russia

³ St. Petersburg Institute of Pharmacy, Kuzmolovo, Vsevolozhsk district, Leningrad oblast, 188663 Russia

* e-mail: eikaleni@yandex.ru

The pharmacokinetics of ubiquinol in a new dosage form for intravenous injection has been studied for the first time. In a 48-h experiment in rats using the HPLC method with electrochemical detection, a bi-exponential character of the kinetic curves was revealed and the main pharmacokinetic parameters were calculated, including the area under the kinetic curves, half-life, and total clearance. Pharmacokinetics of the drug in the dose range studied (5, 10 and 20 mg/kg) is nonlinear: a higher dose corresponds to a smaller amount of clearance. Multiplicity of administration leads to an increase in the clearance, which implies a greater intensity of the process of drug delivery to the tissues of organs necessary for the realization of the protective effects of ubiquinol. Gradual oxidation of ubiquinol in the blood plasma reflects inclusion of the drug in the endogenous oxidation – reduction processes.

Keywords: ubiquinol, ubiquinone, pharmacokinetics, intravenous administration, redox status.