

© Коллектив авторов

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ УБИХИНОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Т.Н. Федорова^{1*}, В.С. Гусаков², А.А. Девятков^{1,3}, О.А. Музычук¹, А.В. Лопачев¹, М.А. Белоусова², С.Л. Стволинский¹, О.В. Поварова², М.В. Гуляев², О.С. Медведев², В.А. Тутельян³

¹Научный центр неврологии,

125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; *эл. почта: tnf51@bk.ru

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

³Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва

Ишемический инсульт – одно из наиболее социально-значимых заболеваний, характеризующихся нарушением мозгового кровообращения с очаговым повреждением ткани головного мозга и нарушением его функций. Несмотря на успехи современной фармакологии, возможности фармакотерапии инсульта остаются ограниченными, и актуальным является поиск новых лекарственных препаратов нейропротекторного действия, способных предотвратить гибель клеток головного мозга. В данной работе проведено изучение нейропротекторной активности убихинола в составе инновационной формы на модели необратимой 24 ч ишемии головного мозга у крыс с оценкой механизмов его нейропротекторного действия. При внутривенном введении в дозе 30 мг/кг в остром периоде 24 ч необратимой фокальной ишемии головного мозга убихинол оказывал прямое нейропротекторное действие, характеризующееся уменьшением объема очага некроза ткани головного мозга. Защитный эффект убихинола обусловлен способностью препятствовать развитию окислительного стресса за счёт прямого антирадикального действия путем предотвращения роста липидных гидроперекисей в ткани мозга, прилежащей к очагу некроза, снижения скорости окисления липидов в плазме крови на фоне повышения общей антиоксидантной активности как в мозге, так и крови экспериментальных животных. В экспериментах *in vitro* показана способность убихинола предотвращать гибель нейронов первичной культуры коры больших полушарий головного мозга крысы в условиях 4 ч глюкозо-кислородной депривации с 20 ч реоксигенацией.

Ключевые слова: фокальная ишемия мозга; нейропротекция; антиоксиданты; убихинол

DOI: 10.18097/PBMC20206602145

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт – одно из наиболее социально-значимых заболеваний, характеризующихся нарушением мозгового кровообращения с очаговым повреждением ткани головного мозга и нарушением его функций. Несмотря на успехи современной фармакологии, возможности фармакотерапии инсульта остаются ограниченными; в связи с этим актуальным является поиск новых лекарственных агентов, способных предотвратить гибель клеток головного мозга [1, 2]. Одним из классов препаратов с нейропротекторной активностью являются антиоксиданты, способные предотвратить развитие окислительного стресса (ОС), являющегося основным молекулярным механизмом гибели нейронов при ишемии [3]. Перспективным соединением, которое может снизить негативные последствия ишемического инсульта, является эндогенный антиоксидант коэнзим Q₁₀. Коэнзим Q₁₀ является незаменимым компонентом дыхательной цепи переноса электронов, участвует в поддержании клеточного энергетического метаболизма (синтез АТФ) и существует в митохондриях в трёх редокс формах: убихинон (окисленная форма), убисемихинон (частично восстановленная форма) и убихинол (полностью восстановленная форма). Молекула убихинола несёт два дополнительных электрона, что и определяет его мощные антиоксидантные свойства – способность

присоединять свободные радикалы [4]. Выраженная антиоксидантная активность убихинола объясняется его локализацией на внутренней мембране митохондрий (в непосредственной близости от места образования свободных радикалов), способностью влиять как на образование свободных радикалов, так и инактивировать их. В условиях ишемического-реперфузионного поражения мозга именно его антиоксидантная активность является ключевым механизмом нейропротекторного действия, поэтому предпочтительно применение именно восстановленной формы коэнзима Q₁₀ [5]. Однако, в связи с крупными размерами и полярностью молекулы убихинола, его биодоступность при приёме *per os* составляет не более 2%. Несмотря на ряд работ, посвящённых исследованию протекторной эффективности коэнзима Q₁₀ и его восстановленной формы при ишемии [5-8], до настоящего момента не существовало лекарственной формы восстановленного убихинола, пригодной для внутривенного введения. Вместе с тем, именно внутривенное введение нейропротекторов является оптимальным для их быстрой доставки в головной мозг при таких острых состояниях, как инсульт.

В связи с этим, целью данного исследования явилось изучение нейропротекторной активности убихинола в составе инновационной формы для инъекционного внутривенного введения

на модели необратимой 24 ч ишемии головного мозга у крыс с оценкой механизмов его нейропротекторного действия.

МЕТОДИКА

Исследование выполнено на 29 крысах-самцах Вистар массой 280-350 г. Животных содержали в стандартных условиях 12-часового дня с неограниченным доступом к еде и воде. Постоянную фокальную ишемию головного мозга моделировали по модифицированной методике Chen и соавт. [9] путём электрокоагуляции ветви средней мозговой артерии (СМА) и прилежащей к ней вены с одновременным клипированием обеих сонных артерий с последующей реперфузией через 40 мин. Животные были разделены на 3 группы: 1 – “ложнооперированные, контроль”, (n=9); 2 – “ишемия + 0,9% NaCl”, (n=10); 3 – “ишемия + убихинол”, (n=10). Через 30 мин после коагуляции ветви СМА животным через установленный в бедренную вену полипропиленовый катетер вводили вещества: группе “ишемия + убихинол” – 1% раствор убихинола (патент № 2635993 “Композиция убихинола для парентерального введения и способ её получения” производство ТД “Фармация”, Россия) в дозе 30 мг/кг массы тела, группе “ишемия + 0,9% NaCl” – эквивалентное количество (2 мл) 0,9% раствора NaCl.

Оценку объёма ишемического поражения головного мозга производили при помощи 7-Тл МРТ сканера Bruker BioSpec 70/30 USR (США) с программным обеспечением ParaVision 5.0. Снимки были обработаны в программе ImageJ (ver. 1.51j8). Расчёт объёма очага некроза мозга проводили в процентах к общему объёму коры ипсилатерального полушария.

Через 24 ч после операции животных декапитировали, кровь собирали в обработанные гепарином пробирки (из расчёта 1000 МЕ/мл крови); затем извлекали большие полушария головного мозга и выделяли приочаговую зону некроза в теменной коре ишемизированного полушария, ориентируясь на данные очага некроза, полученные с помощью МРТ. Пробирки с кровью центрифугировали в течение 5 мин при 800 g, затем отделяли плазму. Образцы ткани мозга гомогенизировали при 4°C с помощью гомогенизатора Schuett Homgen^{plus} (“Schuett-Biotec”, Германия), стекло/тефлон, в течение 1 мин при 900 об/мин. Полученные образцы плазмы крови и ткани мозга помещали в пробирки (“Eppendorf”, Германия) и хранили при -80°C до проведения биохимических исследований.

Оценка окислительного статуса

Окислительный статус плазмы крови и ткани мозга оценивали с помощью метода железо-индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) на приборе Luminometer-1251 (“LKB”, Швеция), используя следующие параметры: уровень предобразованных гидроперекисей липидов (h, mV), общая антиоксидантная активность (АОА) образца (τ, с); скорость окисления липидов (V, отн. Ед.) [10].

Оценка общей АОА убихинола

Оценку общей АОА убихинола, регистрируемой по длительности латентного периода ХЛ (τ, с), проводили на модели железо-индуцированной ХЛ липопротеинов сыворотки крови здоровых доноров [11]. Действие убихинола оценивали в диапазоне концентраций от 5,6 мкМ до 1000 мкМ.

Оценка прямой антирадикальной активности убихинола

Прямую антирадикальную активность убихинола определяли по его способности нейтрализовать стабильный радикал 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ) [12] в сопоставлении со стандартным антиоксидантом тролоксом в диапазоне концентраций от 1,1 мкМ до 110 мкМ.

Получение первичной культуры клеток коры больших полушарий головного мозга крысы

Ткань коры больших полушарий головного мозга крысы получали из 18-дневных эмбрионов крыс линии Вистар. Процедуру проводили согласно ранее описанному протоколу [13]. Культуры клеток содержали в CO₂-инкубаторе (“SHEL LAB”, США) при 37°C, 90% влажности, 5% CO₂ в течение 12-14 дней.

Глюкозо-кислородная депривация

Для моделирования ишемии на первичной культуре клеток коры больших полушарий мозга крысы использовали 4 ч глюкозо-кислородную депривацию (ГКД) в камере New Brunswick Galaxy 48 R (“Eppendorf”), 1% O₂, 5% CO₂, 37°C, 90% влажности с последующей 20 ч реоксигенацией [15]. Культуры разделяли на 3 группы: “нормоксия с добавлением убихинола” (группа 1), “ишемия с добавлением убихинола как перед ГКД, так и при реоксигенации” (группа 2), и “ишемия с добавлением убихинола при реоксигенации” (группа 3) в концентрации – 0 нМ, 50 нМ и 100 нМ. После чего проводили оценку жизнеспособности клеток в культуре.

MTT-тест

Оценку жизнеспособности клеток проводили с помощью МТТ-теста согласно описанному ранее протоколу [13].

Статистическая обработка

Статистическую обработку результатов МТТ-теста проводили в программе GraphPad Prism 7 при помощи двустороннего дисперсионного анализа (Two-way ANOVA) с расчётом *p*-критерия при помощи множественного сравнения Тьюки. Статистическую обработку прочих данных осуществляли в программах Statistica 64 и Microsoft Excel 2007. Для определения достоверности использовали тест Краскела-Уоллеса с последующим попарным сравнением групп. Различия считали достоверными при *p*<0,05. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего (M±SEM).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка нейропротекторного потенциала убихинола in vivo на модели фокальной ишемии головного мозга у крыс

Электрокоагуляция ветви средней мозговой артерии приводила к формированию очага некроза в головном мозге крыс, при этом повреждение затрагивало только область коры. Зона некроза мозга в группе животных “ишемия + убихинол” составила $6,9 \pm 2,6\%$ и была на 30% меньше по сравнению с группой “ишемия + 0,9% NaCl” ($p < 0,05$), в которой объем поражения составил $9,8 \pm 4,6\%$.

Таким образом, показано прямое нейропротекторное действие убихинола, характеризующееся уменьшением объема очага некроза ткани головного мозга при его внутривенном введении в остром периоде 24 ч необратимой фокальной ишемии.

Влияние убихинола на антиоксидантный статус плазмы крови и ткани мозга, прилежащей к очагу некроза у крыс, перенёсших 24 ч необратимую фокальную ишемию

В плазме крови ишемизированных животных (табл. 1), получавших 0,9% NaCl, уровень липидных гидроперекисей не отличался от группы ложнооперированных крыс; введение убихинола не оказывало существенного влияния на величину данного параметра ХЛ. Скорость окисления липидов в группе ишемизированных животных увеличивалась в 3,7 раза, а общая АОА снижалась в 2 раза относительно ложнооперированных. Введение убихинола способствовало снижению скорости окисления липидов до уровня ложнооперированных и приводило к повышению общей АОА плазмы крови на 60% по сравнению с ишемизированными животными, что соответствовало контрольным значениям.

В ткани мозга, прилежащей к очагу некроза (табл. 2), в группе ишемизированных животных уровень липидных гидроперекисей повышался на 47%; при этом АОА ткани мозга снижалась на 37% относительно ложнооперированных. Введение

убихинола предотвращало рост липидных гидроперекисей, а также приводило к 70% повышению общей АОА ткани мозга относительно ишемизированных животных, что превышало контрольные значения (на 10%).

Таким образом, введение убихинола в условиях 24 ч необратимой фокальной ишемии головного мозга крыс предотвращает рост липидных гидроперекисей в ткани мозга, прилежащей к очагу некроза, снижает скорость окисления липидов в плазме крови на фоне повышения общей АОА как в мозге, так и крови экспериментальных животных.

Защитное действие убихинола на жизнеспособность нейронов в условиях глюкозо-кислородной депривации

Как видно из результатов МТТ-теста (рис 1), ГКД с реоксигенацией приводит к снижению жизнеспособности культуры до 68% (на 32%); в группе “гипоксия-постинкубация” 50 нМ убихинол не вызывает достоверных изменений по сравнению с группой ГКД без убихинола, 100 нМ убихинол увеличивает жизнеспособность культуры до 72%

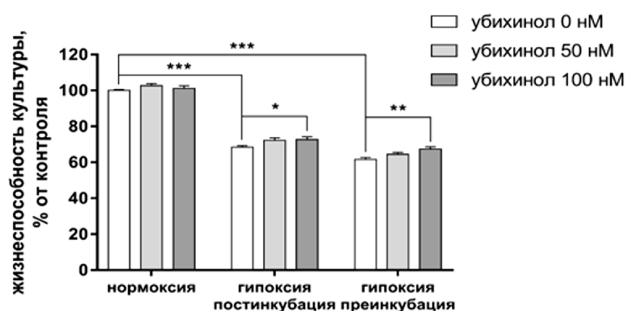


Рисунок 1. Влияние препарата убихинола в концентрации 0 нМ, 50 нМ и 100 нМ на жизнеспособность первичной культуры клеток коры больших полушарий мозга крысы в условиях нормоксии, при добавлении в среду после ГКД (при реоксигенации) – группа постинкубация и при добавлении в среду перед ГКД (при реоксигенации) – группа преинкубация. Достоверность различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 1. Показатели антиоксидантного статуса плазмы крови крыс при внутривенном введении 30 мг/кг убихинола в условиях 24 ч необратимой фокальной ишемии мозга

Параметры железо-индуцированной ХЛ	Ложнооперированные (контроль)	Ишемия + 0,9% NaCl	Ишемия + убихинол
Гидроперекиси липидов (h, mV)	$65,1 \pm 3,0$	$51,7 \pm 2,6$	$63,0 \pm 2,1$
Общая антиоксидантная активность – АОА (τ, сек)	$82,7 \pm 4,6$	$42,8 \pm 1,6^*$	$68,3 \pm 6,1^{\#}$
Скорость липидного окисления (V, отн. ед.)	$0,69 \pm 0,05$	$2,58 \pm 0,45^*$	$1,43 \pm 0,36$

Примечание. Здесь и в таблице 2: * – достоверность отличий от группы контроля, # – достоверность отличий от группы “ишемия + 0,9% NaCl”.

Таблица 2. Показатели антиоксидантного статуса в гомогенатах ткани мозга крыс при внутривенном введении 30 мг/кг убихинола в условиях 24 ч необратимой фокальной ишемии мозга

Параметры железо-индуцированной ХЛ	Ложнооперированные (контроль)	Ишемия + 0,9% NaCl	Ишемия + убихинол
Гидроперекиси липидов (h, mV)	169 ± 7	$249 \pm 14^*$	$165 \pm 19^{\#}$
Общая антиоксидантная активность τ, (сек)	$104,4 \pm 3,3$	$65,7 \pm 2,3^*$	$114,5 \pm 5,9^{\#}$

(на 4%) по сравнению с группой ГКД без убихинола. ГКД с реоксигенацией приводит к снижению жизнеспособности культуры до 62% (на 38%). В группе “гипоксия-преинкубация” 50 нМ убихинол не вызывает достоверных изменений по сравнению с группой ГКД без убихинола, 100 нМ убихинол увеличивает жизнеспособность культуры до 68% (на 6%) по сравнению с группой без убихинола.

Таким образом, убихинол в концентрации 100 нМ способен оказывать нейропротекторный эффект на первичную культуру клеток больших полушарий мозга крысы в условиях 4 ч ГКД с 20 ч реоксигенацией как при добавлении в инкубационную среду перед ГКД, так и после ГКД в условиях реоксигенации.

Несмотря на то, что для убихинола существуют убедительные доказательства его антиоксидантной и антирадикальной активности [6, 8, 14], в составе исследуемого препарата присутствуют вспомогательные вещества, которые могут влиять на его суммарную антиоксидантную активность. В связи с этим было принято решение определить антиоксидантную и антирадикальную активность данного препарата *in vitro* с помощью двух методов.

Оценка АОА убихинола с помощью железо-индуцированной ХЛ липопротеинов сыворотки крови здоровых доноров in vitro

Как следует из данных, приведённых на рисунке 2, повышение АОА отмечалось в присутствии низких концентраций убихинола: 5,6 мкМ – на 12%, 11 мкМ – на 21% относительно контрольных значений. Максимальное увеличение АОА (в 1,8 раза) отмечалось в присутствии 110 мкМ и 250 мкМ убихинола в пробе. Дальнейшее повышение концентрации убихинола (до 1000 мкМ) приводило к постепенному снижению выявленного эффекта.

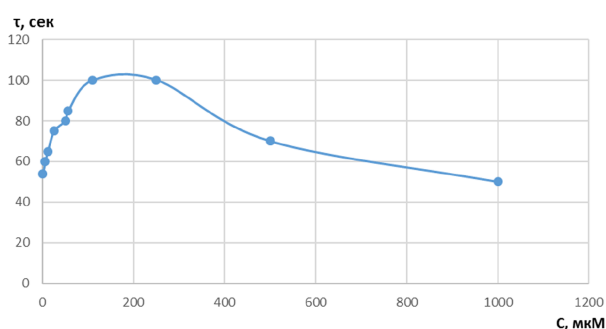


Рисунок 2. Влияние различных концентраций убихинола (от 5,6 мкМ до 1000 мкМ) на общую антиоксидантную активность в липопротеинах крови здоровых доноров *in vitro*.

В составе 1% раствора убихинола для парентерального введения разработчиками (ТД “Фармация”) указано наличие:

- 1% активного компонента (убихинола);
- 1-12% солюбилизаторов (агент из группы неионогенных ПАВ со значением ГЛБ от 10 до 18 – твин 80, твин 20, коллифор ELP и коллифор HS15 и их смеси);

- 1-7% соразтворителей (спирт этиловый, низкомолекулярный поливинилпирролидон, 1,2-пропиленгликоль, ПЭГ или глицерин);

- 0,05-0,2% антиоксидантов (прямой гидрофильный антиоксидант – кислота аскорбиновая, косвенный антиоксидант – этилендиаминтетракусусной кислоты динатриевая соль или унитиол);

- 97,85-79,80% воды.

Исходя из состава, основным действующим веществом заявлен именно убихинол. Помимо убихинола антиоксидантные свойства могут проявлять вспомогательные вещества – аскорбиновая кислота и унитиол. Однако заявленная авторами концентрация данных веществ (0,05-0,2%) слишком мала для осуществления терапевтического эффекта, что позволяет отвести ключевую роль в общей АОА препарата именно убихинолу.

Таким образом, выявлен дозозависимый антиоксидантный эффект низких концентраций убихинола, который носит характер куполообразной кривой, что характерно для многих биологически активных пептидов [11, 16]. Полученные данные свидетельствуют о способности убихинола защищать ЛП сыворотки крови человека от железо-индуцированного липидного перекисления.

Оценка общей антирадикальной активности убихинола с помощью ДФПГ-теста

Эффективность антирадикального действия убихинола и тролокса представлена на рисунке 3 в виде зависимости скорости нейтрализации ДФПГ-радикала от концентрации антиоксиданта. Убихинол и тролокс восстанавливали ДФПГ-радикал уже при низких концентрациях (5,5-11 мкМ), при этом убихинол был эффективнее относительно тролокса, используемого в качестве стандарта при исследовании активности различных антиоксидантов: на 104,9±5,7% и на 49,0±0,015% при концентрации 5,5 мкМ и 11 мкМ соответственно и на 16,5-23,4% при концентрациях 22-110 мкМ. Следовательно, антиоксидантный эффект убихинола характеризуется его прямым антирадикальным действием, превышающим действие тролокса.

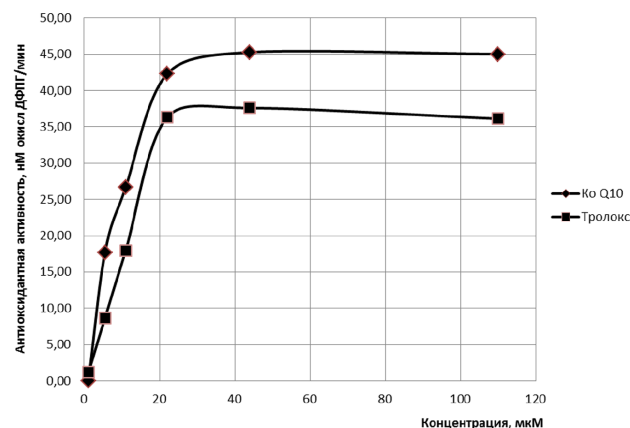


Рисунок 3. Эффективность антирадикального действия убихинола и тролокса, регистрируемая по ДФПГ тесту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных исследований был показан нейропротекторный эффект 1% раствора убихинола в дозе 30 мг/кг массы тела при его однократном внутривенном введении крысам после моделирования ишемического повреждения головного мозга. Было показано, что защитный эффект убихинола реализуется, в том числе, за счёт его прямого антирадикального действия и повышения общей антиоксидантной активности тканей организма. Полученные данные показывают перспективность молекулы для её использования в терапии острых нарушений мозгового кровообращения.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все эксперименты на животных проводили в соответствии с Международными рекомендациями “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях” (The European Convention, 1986).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meschia J.F. (2018) Eur. J. Neurol., **1**(25), 35-40.
2. McDermott M., Jacobs T., Morgenstern L. (2017) in: Handbook of Clinical Neurology, Vol. 140 (Wijdicks E., Kramer A., eds.), Elsevier B.V., pp. 153-176.
3. Pisoschi A.M., Pop A. (2015) Eur. J. Med. Chem., **97**, 55-74.
4. Zhang Y., Liu J., Chen X.Q., Oliver Chen C.Y. (2018) Food Funct., **9**, 5653-5659.
5. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. (2018) Технологии живых систем, **15**(5), 31-36. [Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Medvedev O.S. (2018) Technologies Living Systems, **15**(5), 31-36.]
6. Kumari S., Mehta S.L., Milledge G.Z., Huang X., Li H., Li P.A. (2016) Int. J. Biol. Sci., **12**, 688-700.
7. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Obolenskaya O.N., Shapoval N.S., Makarov V.G., Medvedev O.S. (2018) Pharm. Chem. J., **52**, 690-693.
8. Raizner A.E. (2019) Methodist Debakey Cardiovasc J., **15**(3), 185-191.
9. Chen S.T., Hsu C.Y., Hogan E.L., Maricq H., Balentine J.D. (1986) Stroke, **4**, 738-743.
10. Devyatov A.A., Fedorova T.N., Stvolinskii S.L., Belousova M.A., Medvedev O.S., Tutelyan V.A. (2017) Bull. Exp. Biol. Med., **163**, 195-198.
11. Федорова Т.Н., Ус К.С., Островская Р.У. (2007) Нейрохимия, **24**, 69-73. [Fedorova T.N., Us K.S., Ostrovskaya R.U. (2007) Neurochemical J., **1**, 260-263.]
12. Stvolinsky S.L., Bulygina E.R., Fedorova T.N., Meguro K., Sato T., Tyulina O.V., Abe H., Boldyrev A.A. (2010) Cell Mol. Neurobiol., **30**, 395-404.
13. Lopachev A.V., Lopacheva O.M., Nikiforova K.A., Filimonov I.S., Fedorova T.N., Akkuratov E.E. (2018) Biochemistry (Moscow), **83**, 140-151.
14. Yang X., Zhang Y., Xu H., Luo X., Yu J., Liu J., Chang R.C. (2016) Curr. Top Med. Chem., **16**, 858-866.
15. Лопачев А.В., Лопачева О.М., Куликова О.И., Стволинский С.Л., Прозоровский В.Н., Федорова Т.Н. (2016) Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация, с 580. [Lopachev A.V., Lopacheva O.M., Kulikova O.I., Stvolinskiy S.L., Prozorovskiy V.N., Fedorova T.N. (2016) Fundamental'nie i prikladnie problemi neuronauk: funktsionalnaya asimmetriya, neuroplastichnost', neurodegeneraciya, p 580.] ISBN: 978-5-9905509-9-5
16. Островская Р.У., Мирзоев Т.Х., Трофимов С.С., Гудашева Т.А., Фирова Ф.А., Греченко Т.Н., Гутырчик Е.Ф., Баркова Е.Б. (2001) Эксперим. клин. фармакол., **64**(2), 11-14. [Ostrovskaya R.U., Mirzoev T.Kh., Trofimov S.S., Gudashева T.A., Firova F.A., Grechenko T.N., Gutyrchik E.F., Barkova E.B. (2001) Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya, **64**(2), 11-14.]

Поступила в редакцию: 29. 10. 2019.
После доработки: 02. 03. 2020.
Принята к печати: 16. 03. 2020.

NEUROPROTECTIVE MECHANISMS OF THE UBIQUINOL ACTION
IN EXPERIMENTAL FOCAL ISCHEMIA

T.N. Fedorova^{1}, V.S. Gusakov², A.A. Devyatov^{1,3}, O.A. Muzichuk¹, A.V. Lopachev¹, M.A. Belousova²,
S.L. Stvolinskii¹, O.V. Povarova², M.V. Gulyaev², O.S. Medvedev², V.A. Tutelyan³*

¹Research Center of Neurology,
80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367 Russia; *e-mail: tnf51@bk.ru

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Ischemic stroke is one of the most socially important diseases characterized by impaired cerebral circulation with focal damage of the brain tissue and decreased functionality. Despite the successes of modern pharmacology, possibilities of pharmacotherapy for stroke remain limited, and the research for new drugs with neuroprotective effects that can prevent brain cell death is still relevant. In this study we have investigated the neuroprotective activity of ubiquinol as a part of an innovative form on a rat model of irreversible 24 h-cerebral ischemia with evaluation of the mechanisms of its neuroprotective effect. Ubiquinol (30 mg/kg), administered intravenously in the acute period of irreversible 24 h focal cerebral ischemia, had a direct neuroprotective effect, characterized by a decrease in the volume of brain tissue necrosis. The protective effect of ubiquinol is due to its ability to inhibit the development of oxidative stress by the direct anti-radical action, preventing the increase in the lipid hydroperoxide content in the brain tissue adjacent to the focus of necrosis, lowering the lipid oxidation rate in plasma against under conditions of increased total antioxidant activity in the brain and blood of experimental animals. *In vitro* experiments have shown the ability of ubiquinol to prevent cell death in primary culture of cerebral neurons of rat brain under 4 h oxygen/glucose deprivation followed by 20 h reoxygenation.

Key words: focal cerebral ischemia; neuroprotection; antioxidants; ubiquinol

Received: 29.10.2019, revised: 02.03.2020, accepted: 16.03.2020.