

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-40-46

### МИТОХОНДРИИ КЛЕТОК ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНДОТЕЛИЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ КОЭНЗИМА Q10

Н. С. Шаповал<sup>1</sup>, О. С. Медведев<sup>1, 2</sup>, А. В. Моргун<sup>2</sup>,  
С. К. Антонова<sup>2</sup>, А. Б. Салмина<sup>2</sup>

Клетки церебрального эндотелия выстилают сосуды головного мозга и образуют гематоэнцефалический барьер, отделяющий центральную нервную систему от циркулирующей крови. В настоящее время показано, что нарушение нормального функционирования клеток церебрального эндотелия способно приводить к различным патологиям, в том числе и к развитию нейродегенеративных заболеваний. Доказано, что коэнзим Q10 обладает нейропротекторным действием и является перспективным препаратом для лечения и профилактики ряда заболеваний, вызванных митохондриальными нарушениями. Изучение действия коэнзима Q10 на клетки церебрального эндотелия является важным и интересным направлением в нейрофармакологии, открывающим новые перспективы для решения вопроса управления проницаемостью ГЭБ, предотвращения развития нейровоспаления и нейродегенерации.

**Ключевые слова:** церебральный эндотелий; гематоэнцефалический барьер; нейродегенеративные заболевания; митохондриальные нарушения; коэнзим Q10.

#### Краткая характеристика клеток эндотелия и особенности клеток церебрального эндотелия

Эндотелиальные клетки выстилают кровеносные сосуды и осуществляют контроль и регуляцию всей системы кровообращения (сосудистого тонуса, метаболизма, миграции клеток, синтеза про- и противовоспалительных цитокинов) [11]. Так как эти клетки выступают в качестве барьера между просветом сосуда и окружающими тканями, их важной ролью является функция фильтрации. Кроме того, они реагируют на изменения гемодинамических сил и сигналы, передаваемые через кровь, высвобождением различных vasoактивных веществ и способствуют регуляции таких процессов, как ангиогенез и васкулогенез (таблица) [2, 8].

В настоящее время доказано, что нарушение нормальной деятельности эндотелиальных клеток приводит к развитию гипертонической болезни, атеросклероза [21], сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, микроальбуминурии, тромбозов, внутрисосудистой коагуляции, преэклампсии, сахарного диабета I и II типов [43], ревматоидного артрита

[58], васкулитов, вазоспазма, мигрени, нейродегенеративных заболеваний, глаукомы, диабетической ретинопатии [1, 8, 59]. В связи с этим особое значение приобрели исследования функции эндотелия *in vivo*, а также с использованием культур *in vitro*, в том числе в составе моделей гистогематических барьеров, например, гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [5, 8]. Результаты исследований, выполненных в последние 20 лет, позволили существенно расширить представления о механизмах участия клеток эндотелия в регуляции ключевых событий в сердечно-сосудистой системе, о специфических особенностях эндотелия в различных тканях, например, церебральный эндотелий имеет существенные отличия от эндотелия сосудов других органов [3]. Центральная нервная система (ЦНС) отделена от циркулирующей крови и других систем организма эндотелиальными клетками, которые выстилают сосуды головного мозга, образуя полупроницаемый барьер (ГЭБ). Особый интерес в контексте ГЭБ вызывают клетки церебральных микрососудов, участвующих в различных транспортных процессах в составе так называемой нейроваскулярной единицы головного мозга, в состав которой, помимо эндотелиоцитов, входят перициты, периваскулярные астроциты, нейроны и, по мнению ряда авторов, микроглия [6].

Когда только ГЭБ был открыт, считали, что в его формировании участвуют исключительно эндотелиальные клетки [56]. Но в 1967 г. с помощью электронной микроскопии было впервые показано, что эндотелиоциты сосудов головного мозга отличаются от эндо-

<sup>1</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Россия, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27, к. 1.

<sup>2</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ, Россия, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 13.

телиоцитов сосудов других органов, и продемонстрировано наглядно, что прохождению веществ в ЦНС препятствуют непрерывные плотные контакты [9].

Без сомнения, эндотелий является основой ГЭБ и представляет собой слой клеток, выстилающих кровеносные сосуды [31], располагающийся на базальной мембране, участвующей в регуляции трансцеллюлярного и парацеллюлярного транспорта. Благодаря структурно-функциональным особенностям ГЭБ, нейроваскулярная единица головного мозга является весьма динамичной системой, в которой в полной мере реализуются механизмы защиты головного мозга от токсинов и метаболитов, нейроваскулярного контроля, обеспечивающего эффективное кровоснабжение активных регионов мозга, избирательного транспорта из ткани головного мозга в крови метаболитов, нейромедиаторов, а также механизмы нейропластичности [2, 56]. Аберрантная активность клеток нейроваскулярной единицы и ГЭБ в настоящее время рассматривается как существенный компонент патогенеза всех типов патологии ЦНС (нейродегенерация, нарушения развития головного мозга, травма, нейроинфекция и пр.).

Во многом указанные события определяются активностью клеток микрососудов церебрального эндотелия, которые отличаются от других эндотелиальных клеток наличием плотных, щелевых и адгезивных контактов, отсутствием фенестраций капилляров, высоким трансэндотелиальным электрическим сопротивлением и низкой пиноцитозной активностью, а также высокой плотностью митохондрий [19]. Эти свойства церебрального эндотелия обусловлены экспрессией белковых комплексов, необходимых для обеспечения селективной проницаемости ГЭБ в отношении широкого спектра соединений.

*Плотные контакты* между эндотелиальными клетками образуют структурную основу барьера с низкой проницаемостью [17]. В настоящее время насчитывается более 40 белков, которые участвуют в формировании плотных контактов. Это сложный комплекс трансмембранных и цитоплазматических белков, связанных с актином цитоскелета. Одни белки (например, клаудин, окклюдин и белок JAM) отвечают за формирование контакта между соседними клетками, а другие (например, ZO-белки) служат связующим звеном с актиновым цитоскелетом и некоторыми органеллами, например, митохондриями [13]. Они ограничивают парацеллюлярный транспорт гидрофильных молекул, что важно для поддержания химического гомеостаза в ткани ЦНС [31].

*Адгезивные контакты* формируются 2 семействами трансмембранных связующих адгезивных рецепторов: кадгеринов и нектинов. Внеклеточная часть этих белков обеспечивает адгезию соседних клеток между собой, а внутриклеточные части взаимодействуют с цитоплазматическими белками (катенины, афадин), которые осуществляют контроль формирования и функционирования адгезивных контактов и модулируют связь с актиновым цитоскелетом.

*Кадгерины.* Суперсемейство кадгеринов насчитывает более 20 белков. Для эндотелиоцитов характерна экспрессия эпителиального кадгерина (*E*-кадгерин), который имеет 5 иммуноглобулиноподобных внеклеточных доменов, обеспечивающих адгезию клеток к соседним клеткам [22]. При этом изначально образуются *цис*-димеры кадгеринов на клетке. Затем происходит контакт с соседней клеткой с образованием трансдимеров (*транс*-кадгерин). Димеры *транс*- и *цис*-кадгерина обеспечивают сильную адгезию, предотвращая разделение клеток. N-концевые домены и цитоплазматическая часть *E*-кадгерина высоко консервативны, что обеспечивает взаимодействие с белками катенина и другими актин-связывающими цитоскелет белками [26]. Катенины, с которыми взаимодействует цитоплазматический домен кадгерина, включают  $\beta$ -,  $\alpha$ - и p120-катенин. При этом  $\beta$ -катенин связывает  $\alpha$ -катенин, который, в свою очередь, связывает *E*-кадгерин с актиновым цитоскелетом. То есть  $\alpha$ -катенин представляет собой актин-связывающий белок. Третий катенин, p120-катенин, непосредственно связывается с юкстамембранным доменом *E*-кадгерина, что стабилизирует *E*-кадгерин на плазматической мембране, способствует кластеризации кадгерина и стимулирует ГТФазы Rho-семейства, которые связывают эффекторные белки и модулируют динамику актина [27]. Важно упомянуть о том, что  $\beta$ -катенины необходимы для реализации механизмов Wnt-сигналинга в клетках эндотелия, что, в свою очередь, определяет эффективность механизмов ангиогенеза и барьерогенеза [24]. Кроме того, в некоторых типах клеток *E*-кадгерина обеспечивают “настройку” клеточного метаболизма (митохондриальное дыхание vs гликолиз) при изменении пролиферативного статуса клеток [47], что, вероятно, может иметь существенное значение для регуляции процессов нейрогенеза и церебрального ангиогенеза.

*Нектины.* Семейство нектинов включает 4 представителя, которые отличаются несколькими вариантами сплайсинга. Внеклеточный домен нектина содержит 3 Ig-подобные петли, трансмембранную и цитоплазматическую часть. Ig-подобные петли необходимы для димеризации нектинов. Подобно кадгеринам, димеризация нектина происходит посредством образования *цис*-димеров с последующим образованием *транс*-димеров через межклеточные соединения [37]. Так же, как и кадгерины, нектины опосредуют клеточную адгезию и облегчают установление апикально-базолатеральной полярности. Однако такая адгезия принципиально отличается от кадгеринов. Во-первых, димеры нектина не способны обеспечивать значительную межклеточную связь. Во-вторых, нектины взаимодействуют с другими нектинами. Кроме того, цитоплазматические части нектинов формируют межбелковые взаимодействия с белком афудином, который связывает нектины и кадгерин с актиновым цитоскелетом [37, 39].

*Щелевые контакты* формируются каналами-коннексами, в состав которых входят белки-коннексины (Cx) (в частности, клетки церебрального эндотелия экспрессируют Cx37, Cx40, Cx43), а также белками-паннексинами [46, 32]. Благодаря этим каналам осуществляется обмен ионами и низкомолекулярными соединениями между контактирующими клетками, что обеспечивает эффективное взаимодействие клеток и является важным для их скоординированного участия в реализации специфических функций [4]. Кроме того, коннексины напрямую взаимодействуют с окклюдинами, клаудинами и белками ZO-1 в клетках церебрального эндотелия [41], что, вероятно, важно для сопряжения процессов метаболизма и структурной целостности ГЭБ. Паннексины, присутствуя в клетках преимущественно в виде “полуканалов”, открытых в экстрацеллюлярное пространство, участвуют в высвобождении из клеток глутамата, АТФ, лактата и некоторых ионов, причем массивное открытие этих каналов способствует дизрегуляции транспорта через ГЭБ [32].

Благодаря экспрессии белков плотных, адгезивных и щелевых контактов церебральный эндотелий способен избирательно регулировать парацеллюлярные процессы проницаемости, а его способность контролировать трансцеллюлярный транспорт (например, за счет изменения активности монокарбоксилатных транспортеров, глюкозных транспортеров, Р-гликопротеина и пр.) делает ГЭБ оптимальной структурой для обеспечения химического гомеостаза в ЦНС [17].

Нельзя не упомянуть и о том, что клетки церебрального эндотелия участвуют в регуляции реологических свойств крови, препятствуя тромбообразованию на поверхности слоя эндотелиоцитов, в контроле транспорта воды, предотвращая развитие отека головного мозга, в обеспечении миграции иммунокомпетентных клеток в ткань головного мозга при воспалении, а также в формировании оптимального микроокружения для клеток в составе нейрогенных ниш [17, 31].

### **Роль митохондрий в метаболизме церебральных эндотелиоцитов**

Еще одной особенностью церебрального эндотелия является более высокое содержание митохондрий (в 5 – 6 раз), по сравнению с эндотелиальными клетками других органов и тканей [34]. Известно, что митохондрии — динамичные структуры, которые могут перемещаться внутри клетки из одного места в другое, образуя взаимосвязанные сети с другими митохондриями или клеточными структурами. Они реконструируются, подвергаясь репликации и делению или слиянию в ответ на физиологические и патологические стимулы [11]. Фактически количество митохондрий в клетках отражает баланс между процессами митохондриального биогенеза и митофагии [45]. Содержание митохондрий в эндотелиальных клетках, относительно других типов клеток организма с более высокими энергетическими потребностями, относительно не-

большое. Например, у крыс митохондрии в сердечных миоцитах занимают 32 % от объема цитоплазматической жидкости, в то время как в эндотелиальных клетках их 2 – 6 %. Однако самое высокое содержание митохондрий (8 – 11 %) зарегистрировано именно в церебральных эндотелиальных клетках [34].

Дополнительно к энергетической функции, митохондрии участвуют в реализации многих других биохимических событий (они являются основным клеточным источником НАДН и первичных компонентов биосинтетических путей пиримидинов и липидов, включая путь окисления жирных кислот, регулируют клеточный уровень метаболитов, аминокислот, участвуют в синтезе гема), участвуют в гомеостазе кальция, распределяя его путем буферизации кальциевого потока из плазматической мембраны и эндоплазматического ретикулума [12, 14]. Экспрессия генов в митохондриях регулируется сигналами окружающей среды и развита таким образом, чтобы иметь возможность отрегулировать производство энергии по потребности энергии клетки. Нарушение этого механизма лежит в основе развития некоторых заболеваний [20, 36, 44].

Митохондрии также являются главным внутриклеточным источником и мишенью активных форм кислорода (АФК), которые постоянно производятся как субпродукты аэробного метаболизма в клетках человека [57]. Установлено, что с возрастом дыхательная функция митохондрий снижается, а дефекты дыхательной цепи увеличивают продукцию АФК и свободных радикалов в митохондриях. В пределах определенного интервала концентраций АФК может привести к стрессовой реакции клетки за счет изменения экспрессии ряда генов, таким образом пытаясь сохранить энергию метаболизма, чтобы спасти клетку. Однако за пределами этого порога АФК может вызывать апоптоз индукцией перехода проницаемости мембран митохондрий и высвобождением цитохрома С. Интенсивные исследования последних лет показали, что митохондрии играют ключевую роль в ранней фазе апоптоза [7, 60].

В клетках церебрального эндотелия митохондрии, безусловно, выполняют те же функции, которые характерны для этих органелл в других клетках и тканях, однако необходимо выделить следующие особенности: 1) обеспечение энергией процессов, критичных для функциональной активности клеток ГЭБ, в частности, для поддержания структурной целостности барьера, а также процессов ангиогенеза и барьерогенеза; 2) продукция АФК, участвующих во внутриклеточном сигналинге, регуляции апоптоза и аутофагии; 3) регуляции гомеостаза внутриклеточного кальция, уровень которого, в свою очередь, контролирует изменение формы клеток эндотелия (что, в свою очередь, важно для регуляции парацеллюлярной проницаемости ГЭБ и проникновения в ткань головного мозга иммунокомпетентных клеток), а также процессы митохондриального биогенеза и ремоделирования; 4) участие в регуляции кругооборота ключевых метаболитов

тов, определяющих эффективность межклеточных взаимодействий в нейроваскулярной единице головного мозга, например, в рецепции и транспорте лактата [34, 50, 55].

Примечательно, что клетки церебрального эндотелия могут выступать в качестве реципиента митохондрий от других клеток, например, мезенхимальных стволовых клеток, что способствует восстановлению головного мозга после перенесенного ишемического повреждения за счет интенсификации процессов ангиогенеза и контролируемой проницаемости ГЭБ [38]. Именно при повреждении головного мозга митохондриальная дисфункция клеток эндотелия церебральных микрососудов признается важным компонентом патогенеза развития неврологического дефицита. Так, например, установлена взаимосвязь между степенью нарушения функции митохондрий церебральных эндотелиоцитов и развитием гипотермии в постинсультном периоде [23]. Показано, что митохондриальные механизмы вовлечены в патогенез нейровоспаления, индуцированного липополисахаридом [48], в экспериментах *in vitro* установлено, что цитохром С митохондрий клеток церебрального эндотелия является мишенью для действия микроРНК miR-34a, вызывающей открытие ГЭБ [10]. В целом, нарушение функции митохондрий в клетках церебрального эндотелия (так называемый митохондриальный кризис) способствует драматическому повышению проницаемости ГЭБ [15], что может рассматриваться как один из механизмов, требующих коррекции при устранении последствий повреждения головного мозга при нейродегенерации, острой гипоксии и ишемии, нейроинфекциях и других заболеваниях ЦНС.

### Коэнзим Q10 и его роль в метаболизме клетки

В последнее время уделяется особое внимание перспективному для лечения и профилактики целого ряда заболеваний, вызванных митохондриальными нарушениями, препарату Коэнзим Q10. Коэнзим Q10 (CoQ10, убихинон, убидекаренол) существует в нескольких формах и может содержаться в микроорганизмах, растениях и у млекопитающих, включая человека. Кофермент Q10 превалирует у людей в сердце, печени, почках, и поджелудочной железе. CoQ10 является эндогенно синтезированным жирорастворимым провитамином [54]. Он представляет собой 2,3-диметокси-5-метил-6-декапренилбензохинон. Кольцо хинона в CoQ10 является функциональной группой. Коэнзим Q10 имеет изопреноидную боковую цепь. Количество единиц изопрена в боковой цепи варьирует в зависимости от того, в тканях какого вида животных содержится CoQ10. Коэнзим Q10 существует в 2 формах: окисленной и восстановленной. От формы зависит, какие свойства он будет проявлять. При восстановлении хинона до хинола (CoQ10H<sub>2</sub>) образуется носитель протонов и электронов [35].

Коэнзим играет важную роль в митохондриальном дыхании и антиоксидантной защите [53]. Коэнзим

синтезируется во всех клетках организма. Его биосинтез представляет собой многостадийный процесс. На первом этапе происходит синтез кольца из необходимых аминокислот тирозина и фенилаланина, затем образование боковой цепи изопреноида из ацилКоА через образование мевалоната и в конечном итоге конденсация этих структур посредством полипренил-трансферазы в аппарате Гольджи [18].

Общее содержание CoQ10 в организме составляет 0,5 – 1,5 г, и большая часть концентрируется в клетках миокарда из-за высоких энергетических потребностей клеток этого типа [18, 35]. Внутри клетки, относительно других клеточных структур, таких как эндоплазматический ретикулум, пероксисомы, лизосомы и везикулы, 40 – 50 % CoQ10 распределено в митохондриях — во внутренней митохондриальной мембране. Для сравнения, в ядре содержится 25 – 30 % коэнзима Q10 [35]. 75 % CoQ10, циркулирующего в кровотоке, находится в восстановленной форме [18].

CoQ10 служит переносчиком электронов дыхательной цепи, что является необходимым для синтеза АТФ [35, 54]: коэнзим является кофактором и принимает электроны из комплекса I и II и передает их комплексу III в дыхательной цепи [40, 52].

CoQ10 участвует в защите циркулирующих липопротеинов от окислительного повреждения, а также митохондрий и других клеточных компонентов от активных форм кислорода, продуцируемым в результате “утечки” электронов в дыхательной цепи митохондрий [53]. Убихинон должен быть восстановлен до убихинола, чтобы обладать его антиоксидантной активностью [54]. Коэнзим Q10 предотвращает окислительный стресс редуцированием продукции свободных радикалов в митохондриях. С этим же эффектом связывают антиапоптотическое действие CoQ10: он может влиять на регуляцию трансмембранного потенциала митохондрий, вмешиваться в производство церамида и экспрессию митохондриальных разобщающих белков [52]. Кроме того, CoQ10 может обеспечивать стабилизацию кальций-зависимых ионных каналов, ингибирование активности внутриклеточных фосфолипаз, изменения метаболизма простагландинов, предотвращение истощения метаболитов, необходимых для синтеза АТФ [54].

Добавление экзогенного кофермента Q10 приводит к значительному увеличению концентрации митохондриального общего кофермента Q10 [40]. Во время приема CoQ10 уровень перекисного окисления липидов снижался у здоровых людей, однако уровень другого антиоксиданта, витамина Е, оставался неизменным. Похоже, что CoQ10 более эффективно предотвращает перекисное окисление липидов, препятствуя как его инициации, так и распространению [40, 54].

### Клетки нейроваскулярной единицы головного мозга как потенциальная мишень для действия экзогенного Q10

В последние годы появилось достаточно много экспериментальных доказательств позитивного эффекта экзогенного Q10 при патологии головного мозга. Так, введение коэнзима Q10 мышам с трансгенной моделью наследственного бокового амиотрофического склероза увеличивает число митохондрий в клетках головного мозга. CoQ10 защищает от глутаматной токсичности в культивируемых нейронах мозжечка [40].

Как показано ранее, CoQ10 способен проникать через ГЭБ [30, 40, 53]. И кроме того, есть исследования, подтверждающие, что его распределение в разных структурах мозга различно. Наибольшие концентрации при применении восстановленной формы CoQ10 регистрируются в гиппокампе, черной субстанции, вентральном и дорсолатеральном отделах полосатого тела, которые, в свою очередь, преимущественно поражаются при основных нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона). В этом контексте недавние данные по масс-спектрометрическому определению уровня убихинола в головном мозге [53] создают предпосылки к разработке метода косвенной оценки эффективности митохондриальной активности и/или повреждения клеток ЦНС.

Поскольку окислительный стресс и его последствия — окислительное повреждение липидов, белков, нуклеиновых кислот — могут быть причиной или, по крайней мере, способствующим фактором патогенеза большого числа нейродегенеративных заболеваний [51], не вызывает удивления нейропротекторная активность CoQ10 при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера [16, 53], боковой амиотрофический склероз [40], болезнь Хантингтона [53] и болезнь Паркинсона [51].

Говоря о болезни Альцгеймера, следует отметить, что нейропатологические симптомы болезни появляются на прогрессирующих стадиях, когда непосредственно возникает повреждение нейронов. Но уже на ранних бессимптомных стадиях  $\beta$ -амилоид повреждает микрососуды головного мозга (церебральная амилоидная ангиопатия). В настоящее время признано, что повреждение эндотелиальных клеток может предшествовать повреждению нейронов. А $\beta$  влияет на ГЭБ, нарушая его проницаемость и целостность, а впоследствии — нарушая кровоснабжение, повреждая мелкие кровеносные сосуды, ослабляя кислородный обмен и доставку питательных веществ. Защитный эффект коэнзима против А $\beta$ -индуцированного повреждения эндотелиальных клеток показывает, что CoQ10 способен редуцировать аккумуляцию бета-амилоида в клетках микрососудов головного мозга. Кроме того, CoQ10 уменьшает приток внеклеточного  $Ca^{2+}$  и высвобождение  $Ca^{2+}$  из митохондрий, предотвращает А $\beta$ -опосредованное повышение продукции активных форм кислорода и открытие МРТ-мегаканалов в митохондриях, что препятствует высвобождению белков с проапоптотической активностью в цитозоль. Таким образом, CoQ10 защищает эндотелиальные клетки, предотвращает их гибель, вызванную  $\beta$ -амилоидом, и восстанавливается их способность к восстановлению, ремоделированию и неангиогенезу [16].

Основной гистопатологической особенностью болезни Паркинсона является избирательная потеря дофаминергических нейронов черной субстанции в ЦНС, помимо этого снижается выработка тирозин-гидроксилазы, необходимой для синтеза дофамина. В связи с этим снижается и активность митохондриального комплекса I, что вызывает “утечку” электронов из митохондрий и в конечном счете приводит к окислительному стрессу [51]. Предполагается, что окислительный стресс и нарушения функций митохондрий могут играть также роль в развитии болезни Хан-

#### Основные продукты секреторной активности клеток эндотелия

Вазоактивные факторы	
Вазоконстрикторы	Вазодилататоры
Эндотелин, ангиотензин II, тромбоксан $A_2$ , простагландин $F_{2\alpha}$ .	Оксид азота, простациклин, ангиотензин I, адренемедулин.
Факторы гемостаза	
Протромбогенные Ингибитор тканевого активатора плазминогена, фактор Виллебранда, ангиотензин II и IV, эндотелин I, фибронектин, тромбоспондин, фактор активации тромбоцитов.	Антитромбогенные Тканевой активатор плазминогена, простациклин, тромбомодулин.
Факторы роста и пролиферации	
Стимуляторы Эндотелин I, ангиотензин II, свободные радикалы, эндотелиальный фактор роста.	Ингибиторы Оксид азота, простациклин, натрийуретический пептид С-типа, гепариноподобные ингибиторы роста.
Факторы, влияющие на воспаление	
Провоспалительные Провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухоли альфа, свободные радикалы, С-реактивный белок.	Противовоспалительные Оксид азота, противовоспалительные цитокины.

тингтона, при которой дефект определенного гена может вызывать снижение энергетического метаболизма, приводить к дегенерации нейронов, окислительному повреждению клеточных биомакромолекул [33]. Несмотря на то, что механизм до конца не изучен, показана эффективность действия CoQ10 при данном заболевании [51].

Результаты исследований показывают, что старение сосудов приводит к нарушению эндотелиальных функций, связанных с повышенным окислительным стрессом и высвобождением различных типов противовоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста и протеаз [25]. Нарушения в митохондриальном биогенезе и биоэнергетике в сочетании с нейровоспалением играют ключевую роль в когнитивных нарушениях во время старения, что в дальнейшем может усугубиться, переходя в хроническую церебральную ишемию и нейродегенерацию. Известно, что уровни эндогенного CoQ10 снижаются при старении, но экзогенный CoQ10 эффективно ингибирует окислительный стресс и замедляет старение, что ассоциировано с предотвращением формирования секреторного фенотипа клеток, характерного для старения. У мышей CoQ10 снижал количество свободных радикалов, повышал продукцию АТФ, митохондриальную активность, стимулировал митохондриальный биогенез, что сопровождалось уменьшением локального воспаления, улучшением пространственной и эпизодической памяти [49].

Табачный дым способен инициировать противовоспалительный цитокиновый каскад в церебральном эндотелии за счет привлечения лейкоцитов, с последующим их прилипанием к эндотелиальной стенке и прохождением через ГЭБ. Показано, что CoQ10 ингибирует как инициацию, так и распространение окисления липидов и белков и, кроме этого, регенерирует витамин Е, тем самым дополнительно подавляя стадию распространения окислительного повреждения клеточных компонентов, при токсическом действии на клетки ГЭБ [28]. Интересно, что CoQ10 совместно с  $\alpha$ -токоферолом полезен в качестве антиоксиданта при применении с противоэпилептическими препаратами, для предотвращения вызываемых ими побочных эффектов [42]. При использовании CoQ10 у крыс с черепно-мозговой травмой уменьшается интенсивность дегенерации нейронов [29].

Таким образом, CoQ10 обладает доказанным нейропротекторным действием, связанным с редуцированием окислительного стресса, нормализацией митохондриальной функции и стимуляцией биогенеза митохондрий, однако насколько эти эффекты актуальны в клетках церебрального эндотелия, остается невыясненным. Кроме того, способность CoQ10 проникать через ГЭБ сообщает ему определенный потенциал в качестве агента, способного влиять на митохондриальный метаболизм клеток нейроваскулярной единицы головного мозга (церебральный эндотелий, периваскулярная астроглия, перициты, нейроны), однако то, на-

сколько это может быть применимо в реальной клинической практике, требует дополнительной экспериментальной оценки. Несомненно, клетки эндотелия церебральных микрососудов, экспрессирующие большое число митохондрий, могут выступать в качестве мишени для действия экзогенного CoQ10, но вопросы, касающиеся метаболизма и эффектов эндогенного CoQ10 в этих клетках, остаются на повестке дня современной нейробиологии. В целом, изучение действия CoQ10 в клетках эндотелия сосудов головного мозга — важное и интересное направление в нейрофармакологии, открывающее новые перспективы в решении вопроса управления проницаемостью ГЭБ, предотвращения развития нейровоспаления и нейродегенерации.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-6240.2018.7).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Ю. Емельянич, Н. Г. Вольф, О. А. Ваземиллер, А. Б. Салмина, *Кардиология*, **57**(8), 40 – 46 (2017); doi: 10.18087/cardi.2017.8.10016.
2. Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова, *Казанский мед. ж.*, **94**(4), 659 – 665 (2015); doi: 10.17750/KMJ2015-659.
3. А. В. Моргун, Н. В. Кувачева, Ю. К. Комлева и др., *Анналы клин. эксперим. неврол.*, **6**(4), 42 – 50 (2012).
4. А. Б. Салмина, Н. А. Малиновская, Н. В. Кувачева и др., *Нейрохимия*, **31**(2), 122 – 133 (2014); doi: 10.7868/S1027813314020095.
5. А. И. Черных, Ю. К. Комлева, Я. В. Горина, и др., *Фундам. и клин. мед.*, **3**(1), 6 – 15 (2018); doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-1-6-15.
6. N. J. Abbott, A. Patabendige, D. Dolman, et al., *Neurobiol. Disease*, **37**(1), 13 – 25 (2010); doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
7. S. Arakawa, I. Nakanomyo, Y. Kudo-Sakamoto, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **467**(4), 1006 – 1011 (2015); doi: 10.1016/j.bbrc.2015.10.022.
8. M. Azhdari, H. Baharvand, M. Baghaban-Eslaminejad, N. Aghdami, *J. Clin. Develop. Biol.*, **1**, **14**(3), 1 – 7 (2016); doi: 10.21767/2472-1964.100014.
9. M. W. Bradbury, *Exp. Physiol.*, **78**, 453 – 472 (1993); doi: 10.1113/expphysiol.1993.sp003698.
10. M. Bukeirat, S. N. Sarkar, H. Hu, et al., *J. Cerebral Blood Flow Metabol.*, **36**(2), 387 – 392 (2016); doi: 10.1177/0271678X15606147.
11. S. Caja, J. A. Enriquez, *Redox Biol.*, **12**, 821 – 827 (2017); doi: 10.1016/j.redox.2017.04.021.
12. T. Cali, D. Ottolini, M. Brini, *Cell Calcium*, **52**, 73 – 85 (2012); doi: 10.1016/j.ceca.2012.04.015.
13. H. K. Campbell, J. L. Maiers, K. A. DeMali, *Experim. Cell Res.*, **358**(1), 39 – 44 (2017); doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.061.
14. F. Diaz, H. Kotarsky, V. Fellman, C. T. Moraes, *Semin. Fetal Neonatal Med.*, **16**, 197 – 204 (2011); doi: 10.1016/j.siny.2011.05.004.
15. D. N. Doll, H. Hu, J. Sun, et al., *Stroke*, **46**(6), 1681 – 1689 (2015); doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009099.
16. M. Duran-Prado, J. Frontinan, R. Santiago-Mora, et al., *PLoS One*, **9**(10), 1 – 13 (2014); doi: 10.1371/journal.pone.0109223.
17. B. Engelhardt, *Cell Tissue Res.*, **314**, 119 – 129 (2003); doi: 10.1007/s00441-003-0751-z.
18. J. Fedacko, D. Pella, P. Fedackova, et al., *Open Nutraceut. J.*, **4**, 69 – 87 (2011); doi: 10.2174/1876396001104010069.

19. B. D. Gastfriend, S. P. Palecek, E. V. Shusta, *Cur. Opin. Biomed. Eng.*, **5**, 6 – 12 (2018); doi: 10.1016/j.cobme.2017.11.002.
20. S. M. A. Ghani, J. A. Goon, N. H. E. N. Azman, et al., *Clinics*, **74**, 1 – 15 (2019); doi: 10.6061/clinics/2019/e688.
21. M. A. Gimbrone Jr, G. Garcia-Cardena, *Circ Res.*, **118**(4), 620 – 636 (2016); doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
22. Z. Guo, L. J. Neilson, H. Zhong, et al., *Sci. Signal.*, **7**(354), 1 – 13 (2014); doi: 10.1126/scisignal.2005473.
23. H. Hu, D. N. Doll, J. Sun, et al., *Aging Disease*, **7**(1), 14 – 27 (2016); doi: 10.14336/AD.2015.0906.
24. K. Hubner, P. Cabochette, R. Dieguez-Hurtado, et al., *Nat. Commun.*, **9**(4860), 1 – 17 (2018); doi: 10.1038/s41467-018-07302-x.
25. J. Huo, Z. Xu, K. Hosoe, et al., *Oxidative Med. Cel. Longevity*, 1 – 15 (2018); doi: 10.1155/2018/3181759.
26. I. Indra, J. Choi, C. S. Chen, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**(19), 4406 – 4415 (2018); doi: 10.1073/pnas.1720826115.
27. N. Ishiyama, R. Sarpal, M. N. Wood, et al., *Nat. Commun.*, **9**(5121), 1 – 17 (2018); doi: 10.1038/s41467-018-07481-7.
28. M. A. Kaisar, S. Prasad, L. Cucullo, *Brain Res.*, 1627, 90 – 100 (2015); doi: 10.1016/j.brainres.2015.09.018.
29. M. Kalayci, M. M. Unal, S. Gul, et al., *BMC Neurosci.*, **12**(75), 1 – 7 (2011); doi: 10.1186/1471-2202-12-75.
30. E. I. Kalenikova, E. A. Gorodetskaya, O. N. Obolenskaya, et al., *Pharm. Chem. J.*, **52**(8), 690 – 693 (2018); doi: 10.1007/s11094-018-1882-6.
31. B. A. Kallmann, S. Wagner, V. Hummel, et al., *FASEB J.*, **16**(6), 589 – 591 (2002); doi: 10.1096/fj.01-0594fje.
32. Y. Kaneko, M. Tachikawa, R. Akaogi, et al., *J. Pharmacol. Experim. Therap.*, **353**(1), 192 – 200 (2015); doi: 10.1124/jpet.114.220210.
33. S. Kasparova, Z. Sumbalova, P. Bystricky, et al., *Neurochem. Int.*, **48**, 93 – 99 (2006); doi: 10.1016/j.neuint.2005.09.002.
34. M. A. Kluge, J. L. Fetterman, J. A. Vita, *Circ Res.*, **112**(8), 1171 – 1188 (2013); doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300233.
35. A. Kumar, H. Kaur, P. Devi, V. Mohan, *Pharmacol. Therap.*, **124**, 259 – 268 (2009); doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.07.003.
36. C. S. Lin, H. T. Lee, M. H. Lee, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **17**(6), **814**, 1 – 14 (2016); doi: 10.3390/ijms17060814.
37. X. Liu, T. An, D. Li, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**(6), 2068 – 2077 (2019); doi: 10.1073/pnas.1810969116.
38. K. Liu, L. Guo, Z. Zhou, et al., *Microvasc. Res.*, **123**, 74 – 80 (2019); doi: 10.1016/j.mvr.2019.01.001.
39. T. Maruo, S. Sakakibara, M. Miyata, et al., *Mol. Cell. Neurosci.*, **92**, 40 – 49 (2018); doi: 10.1016/j.mcn.2018.06.006.
40. R. T. Matthews, L. Yang, S. Browne, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 8892 – 8897 (1998); doi: 10.1073/pnas.95.15.8892.
41. K. Nagasawa, H. Chiba, H. Fujita, et al., *J. Cel. Physiol.*, **208**(1), 123 – 32 (2006); doi: 10.1002/jcp.20647.
42. M. M. Nagib, M. G. Tadros, R. M. Rahmo, et al., *Neurotox. Res.*, **35**(2), 451 – 462 (2019); doi: 10.1007/s12640-018-9971-6.
43. A. M. M. A. Nascimento, I. J. Sequeira, D. F. Vasconcelos, et al., *Arch. Endocrinol. Metab.*, **61**(5), 476 – 483 (2017); doi: 10.1590/2359-3997000000271.
44. E. D. Nekrasov, S. L. Kiselev, *J. Stem. Cells Regen. Med.*, **14**(2), 80 – 85 (2018).
45. E. Nisoli, E. Clementi, C. Paolucci, et al., *Science*, **299**(5608), 896 – 999 (2003); doi: 10.1126/science.1079368.
46. J. A. Orellana, P. J. Saez, K. F. Shoji, et al., *Antioxid. Redox Signal*, **11**(2), 369 – 399 (2009); doi: 10.1089/ars.2008.2130.
47. S. Y. Park, J. H. Shin, S. H. Kee, *Cancer Sci.*, **108**, 1769 – 1777 (2017); doi: 10.1111/cas.13321.
48. X. Ren, J. W. Simpkins., *J. Neuroinfect. Dis.*, **6**(2), (2015); doi: 10.4172/2314-7326.S2-e002.
49. F. Salehpour, F. Farajdokht, J. Mahmoudi, et al., *Front. Cel. Neurosci.*, **13**(74), 1 – 17 (2019); doi: 10.3389/fncel.2019.00074.
50. A. B. Salmina, N. V. Kuvacheva, A. V. Morgun, et al., *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **64**, 174 – 184 (2015); doi: 10.1016/j.biocel.2015.04.005.
51. G. C. Santos, L. M. G. Antunes, A. C. Santos, et al., *Brazil. J. Pharm. Sci.*, **45**(4), 607 – 618 (2009); doi: 10.1590/S1984-82502009000400002.
52. C. W. Shults, R. Haas, *BioFactors*, **25**, 117 – 126 (2005); doi: 10.1002/biof.5520250113.
53. Y. Tatsuta, K. Kasai, C. Maruyama, et al., *Scientific Reports*, **7**(12990), 1 – 7 (2017); doi: 10.1038/s41598-017-13257-8.
54. M. T. Tran, T. M. Mitchell, D. T. Kennedy, J. T. Giles, *Pharmacotherapy*, **21**(7), 797 – 806 (2001); doi: 10.1592/phco.21.9.797.34564.
55. J. C. Vacek, J. Behera, A. K. George, et al., *J. Cel. Physiol.*, **233**(4), 3080 – 3092 (2018); doi: 10.1002/jcp.26145.
56. A. D. Wong, M. Ye, A. F. Levy, et al., *Front. Neuroengin.*, **6**(7), 1 – 22 (2013); doi: 10.3389/fneng.2013.00007.
57. X. J. Yan, X. Yu, X. P. Wang, et al., *Sci Rep.*, **7**(41712), 1 – 13 (2017); doi: 10.1038/srep41712.
58. X. Yang, Y. Chang, W. Wei, *Mediators Inflamm.*, **2**, 1 – 9 (2016); doi: 10.1155/2016/6813016.
59. Q. Yu, S. Y. Chan, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **967**, 373 – 383 (2017); doi: 10.1007/978-3-319-63245-2\_24.
60. H. Zhang, Z. Chang, K. Mehmood, et al., *Biol. Trace. Elem. Res.*, **181**(1), 62 – 70 (2018); doi: 10.1007/s12011-017-1024-0.

Поступила 16.02.20

## MITOCHONDRIA OF CEREBRAL ENDOTHELIUM CELLS AS POTENTIAL TARGET FOR THE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF COENZYME Q10

N. S. Shapoval<sup>1</sup>, O. S. Medvedev<sup>1,2</sup>, A. V. Morgun<sup>2</sup>, S. K. Antonova<sup>2</sup>, and A. B. Salmina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Fundamental Medicine, Moscow State University, Lomonosovskii prosp. 27/1, Moscow, 119192 Russia

<sup>2</sup> V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

Cerebral endothelium cells are lining cerebral vessel walls and form the blood – brain barrier (BBB) separating the central nervous system from peripheral circulation. It is known that violation of the normal functioning of cerebral endothelium can lead to various pathologies including neurodegenerative diseases. It is also known that coenzyme Q10 possesses neuroprotective properties and can be promising agent for the treatment and prophylaxis of some diseases related to mitochondrial disorders. Investigation of the coenzyme Q10 action on the cerebral endothelium cells is an interesting and important direction of research for solving the task of BBB permeability control and preventing neuro-inflammation and neurodegeneracy development.

**Keywords:** cerebral endothelium; blood – brain barrier; neurodegenerative diseases; mitochondrial disorders; coenzyme Q10