

Особенности влияния антиоксиданта этилметил-гидроксипиридина малата и лекарственного средства убидекаренона на плазменные концентрации убихинона, убихинола и редокс-статус коэнзима Q10

© Зозина В. И.¹, Кондратенко С. Н.¹, Ших Е. В.¹, Красных Л. М.²,
Мельников Е. С.¹, Кукус В. Г.¹

¹ — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² — ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Актуальность. Коэнзим Q10 (CoQ10) является одним из основных компонентов, поддерживающих баланс окислительно-восстановительной системы регуляции организма. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях изучаются плазменные концентрации CoQ10 при различных заболеваниях, распределение убихинола и убихинона, а также редокс-статус CoQ10 остаются практически неизученными. **Цель.** Целью исследования послужило изучение соотношения концентраций убихинона и убихинола у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), принимающих антиоксидант этилметилгидроксипиридина малат и отечественный лекарственный препарат убидекаренон (препарат коэнзим Q10). **Методы.** В исследование было включено 58 больных с 0–III функциональным классом (ФК) ХСН (по NYHA), которые были распределены на 2 группы для последующей оценки влияния этилметилгидроксипиридина малата и убидекаренона на эндогенную плазменную концентрацию общего CoQ10, убихинола и убихинона. Концентрации изучаемых веществ определяли методом ВЭЖХ-МС/МС в режиме мониторинга множественных реакций. **Результаты.** В ходе исследования выявили, что при дополнительном приёме препарата убидекаренон наблюдалось увеличение концентрации коэнзима Q10 (+25,0 Δ %), значительный рост концентрации убихинола (+43,4 Δ %), а также резкое увеличение редокс-статуса (+74,6 Δ %) по сравнению с контрольной группой. При приёме этилметилгидроксипиридина малата в дополнение к стандартной терапии у больных наблюдался статистически значимый рост концентрации коэнзима Q10 (+20,22 Δ %), достоверное увеличение концентрации убихинола (+25,0 Δ %) и убихинона (+17,7 Δ %) по сравнению с контрольной группой, принимающей стандартную терапию. **Заключение.** При дополнительном приёме этилметилгидроксипиридина малата и убидекаренона к стандартной терапии наблюдается статистически значимый рост концентрации общего CoQ10. Однако при приёме убидекаренона наблюдается резкий рост редокс-статуса CoQ10 за счёт его восстановленной формы — убихинола, в то время как при приёме этилметилгидроксипиридина малата можно наблюдать недостоверную, но положительную тенденцию к увеличению редокс-статуса CoQ10 за счёт статистически достоверного увеличения концентрации как убихинона, так и убихинола.

Ключевые слова: коэнзим Q10; убихинол; убихинон; редокс-статус; убидекаренон; этилметилгидроксипиридина малат

Для цитирования:

Зозина В. И., Кондратенко С. Н., Ших Е. В., Красных Л. М., Мельников Е. С., Кукус В. Г. Особенности влияния антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата и лекарственного средства убидекаренона на плазменные концентрации убихинона, убихинола и редокс-статус коэнзима Q10. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(4):55–62. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-55-62>

Поступила: 03.07.2023. В доработанном виде: 15.07.2023. Принята к печати: 14.11.2023. Опубликовано: 30.12.2023.

Features of the influence of the antioxidant ethylmethylhydroxypyridine malate and the drug ubidecarenone on plasma concentrations of ubiquinone, ubiquinol and the redox state of coenzyme Q10

© Vladlena I. Zozina¹, Svetlana N. Kondratenko¹, Evgenia V. Shikh¹, Liudmila M. Krasnykh², Evgeny S. Melnikov¹, Vladimir G. Kukes¹

¹ — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² — FSBI "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products"

Abstract. Relevance. Coenzyme Q10 is one of the main components that maintain the balance of the body's redox regulatory system. Although some studies have examined plasma concentrations of CoQ10 in various diseases, the distribution of ubiquinol and ubiquinone, as well as the redox state of CoQ10, remain largely unexplored. **The purpose of the study.** The purpose of the study was to study the ratio of ubiquinone and ubiquinol concentrations in patients with chronic heart failure (CHF) administering the antioxidant ethylmethylhydroxypyridine malate and the domestic drug ubidecarenone (CoQ10 drug). **Methods.** The study included 58 patients with functional class (FC) of CHF 0–III (according to NYHA), who were divided into 2 groups for subsequent assessment of the effect of ethylmethylhydroxypyridine malate and ubidecarenone on endogenous plasma concentrations of total CoQ10, ubiquinol and ubiquinone. The concentrations of the studied substances were determined by HPLC-MS/MS in the multiple reaction monitoring mode. **Results.** The study revealed that with additional administration of the drug ubidecarenone, there was an increase in the concentration of coenzyme Q10 (+25.0 Δ %), a significant increase in the concentration of ubiquinol (+43.4 Δ %), as well as a sharp increase in redox state (+74.6 Δ %) compared to the control group. During administration of ethylmethylhydroxypyridine malate in addition to standard therapy, patients experienced a statistically significant increase in the concentration of coenzyme Q10 (+20.22 Δ %), a significant increase in the concentration of ubiquinol (+25.0 Δ %) and ubiquinone (+17.7 Δ %) according to compared with a control group receiving standard therapy. **Conclusion.** With the additional administration of ethylmethylhydroxypyridine malate and ubidecarenone to standard therapy, a statistically significant increase in the concentration of total CoQ10 is observed. However, when administering ubidecarenone, a sharp increase in the redox state of CoQ10 is observed due to its reduced form — ubiquinol. While during administration of ethylmethylhydroxypyridine malate, it is observed an unreliable but positive trend towards an increase in the redox state of CoQ10 due to a statistically significant increase in the concentration of both ubiquinone and ubiquinol.

Keywords: coenzyme Q10; ubiquinol; ubiquinone; redox state; ubidecarenone; ethylmethylhydroxypyridine malate

For citations:

Zozina VI, Kondratenko SN, Shikh EV, Krasnykh LM, Melnikov ES, Kukes VG. Features of the influence of the antioxidant ethylmethylhydroxypyridine malate and the drug ubidecarenone on plasma concentrations of ubiquinone, ubiquinol and the redox state of coenzyme Q10. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(4):55–62. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-55-62>

Received: 03.07.2023. Revision received: 15.07.2023. Accepted: 14.11.2023. Published: 30.12.2023.

Введение / Introduction

Коэнзим Q10, по химической структуре представляющий собой бензохиноновое кольцо с боковой изопреновой цепью, является одним из основных компонентов, поддерживающих баланс окислительно-восстановительной системы регуляции организма [1]. В частности, CoQ10 играет важную роль в обеспечении клеток энергией, способствуя выработке аденозинтрифосфата (АТФ) и являясь основным переносчиком электронов от комплексов I и II к комплексу III митохондриальной дыхательной цепи [2]. Основная антиоксидантная активность CoQ10 связана с его восстановленной формой, убихинолом, способным ограничивать перекисное окисление липидов, снижать степень окислительного стресса, а также регенерировать витамины E и C до полностью восстановленных форм [3]. Исследования биоэнергетической и антиоксидантной функции CoQ10 привели к изучению важности его роли в модуляции экспрессии генов, процессе старения и гибели клеток. Однако антиоксидантная активность CoQ10 зависит не только от концентрации убихинола, но и от редокс-статуса CoQ10, представляющего собой соотношение убихинол/убихинон и являющимся одним из важных показателей антиоксидантной системы организма [4].

Снижение концентрации CoQ10 в плазме наблюдается при различных патологиях: митохондриальных миопатиях [5, 6], эндокринных [7, 8], сердечно-сосудистых заболеваниях [9, 10], хронических болезнях почек [11, 12], заболеваниях печени [13]. Истощение CoQ10 при данных заболеваниях нарушает баланс клеточного антиоксидантного статуса и вызывает нарушение функции митохондрий и клеточного энергоснабжения, что в свою очередь, приводит, например, к сердечной недостаточности. Было установлено, что концентрация CoQ10 ниже 0,48 мкг/мл является предсказателем смертности у больных хронической сердечной недостаточностью [14, 15].

Несмотря на то, что во множестве исследований изучаются плазменные концентрации CoQ10 при различных заболеваниях, распределение убихинола и убихинона, а также редокс-статус CoQ10 остаются практически неизученными. Таким образом, представлялось релевантным изучить соотношение концентраций убихинона и убихинола у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), принимающих антиоксидант этилметилгидроксипиридина малат и отечественный лекарственный препарат убидекаренон, содержащий коэнзим Q10.

Материал и методы / Materials and Methods

В исследование было включено 58 больных с 0–III функциональным классом (ФК) ХСН (по NYHA). Возраст больных в среднем составил $64,8 \pm 6,95$ лет, средняя масса — $69,2 \pm 8,7$ кг, средний рост — $169,0 \pm 6,048$ см.

Характеристика больных, включённых в исследование, представлена в табл. 1. Анамнез пациентов не был отягощён серьёзными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и других систем.

Больные, согласно принимаемой терапии, были распределены на 2 группы (I и II) таким образом, чтобы было возможно оценить влияние этилметилгидроксипиридина малата и убидекаренона (препарат коэнзима Q10) на эндогенную плазменную концентрацию общего CoQ10, убихинола и убихинона. В первую группу входило 26 больных 0–I ФК ХСН по NYHA, принимавших стандартную терапию (контрольная группа) и стандартную терапию с дополнительным назначением убидекаренона. Во вторую группу входило 32 больных II–III ФК ХСН по NYHA, принимавших стандартную терапию (контрольная группа) и стандартную терапию с дополнительным назначением этилметилгидроксипиридина малата (тестируемая группа). Подробный дизайн исследования представлена в табл. 2.

Исследование проведено в соответствии с принципами Декларации Всемирной медицинской ассоциации (Эдинбург, 2000 г.). Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования до начала каких-либо процедур. Процедуры исследования были согласованы с Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 14–22).

Забор крови для анализа у больных I группы осуществляли через 14 дней лечения. При этом больным из I тестируемой группы убидекаренон назначали на 2-й день стандартной терапии. Забор крови для анализа у больных II группы осуществляли однократно — через 3 дня от начала лечения в стационаре. Для этого больному вводили одноразовый катетер в кубитальную вену и отбирали 5 мл крови в пробирку, содержащую ЭДТА. Плазму крови отделяли центрифугированием и хранили до анализа при -30°C .

Эндогенную концентрацию убихинола, убихинона и общего CoQ10 в плазме крови больных определяли методом ВЭЖХ-МС/МС в режиме мониторинга множественных реакций с применением методики, разработанной нами ранее [16–18]. Методика позволяла надёжно и достоверно определять концентрацию изучаемых аналитов в плазме крови больных и отвечала основным критериям валидации для аналитических методов, используемых для измерения концентрации различных эндогенных соединений, лекарственных средств и их метаболитов в биологических жидкостях человека [19–21]. Всего проанализировано 84 пробы плазмы крови больных.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы «Statistica 6.0». Рассчитывали следующие параметры: среднее арифметическое значение (Mean), стандартное отклонение среднего результата (S.D.), стандартную ошибку

Таблица 1

Характеристика больных

Table 1

Characteristics of patients

Показатель			Группы больных	
			I группа	II группа
Число больных, человек (%)			26	32
Артериальная гипертензия	Степень	1	2 (7,69 %)	—
		2	24 (92,31 %)	13 (40,62 %)
		3	—	19 (59,38 %)
	Стадия	1	14 (53,85 %)	—
		2	12 (46,15 %)	17 (53,12 %)
		3	—	15 (46,88%)
	Риск ССО	Низкий	2 (7,69 %)	—
		Умеренный	12 (46,15 %)	2 (6,25 %)
		Высокий	12 (46,15 %)	12 (37,50 %)
		Очень высокий	—	18 (56,25 %)
Ишемическая болезнь сердца			23 (88,46 %)	29 (90,63 %)
Стенокардия напряжения, функциональный класс		1 ф.к.	4 (15,38 %)	8 (25,00 %)
		2 ф.к.	—	10 (31,25 %)
ХСН, функциональный класс по NYHA		0 ФК	21 (80,77 %)	—
		I ФК	5 (19,23 %)	—
		II ФК	—	18 (56,25 %)
		III ФК	—	14 (43,75 %)
Пол		Женщины	15 (57,69 %)	20 (62,50 %)
		Мужчины	11 (42,31 %)	12 (37,50 %)
Примечания: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ф.к. — функциональный класс; ФК — функциональный класс по NYHA.				
Notes: XCH — CHF — chronic heart failure; CCO — CVD — cardiovascular complications; ф.к. — f.c. — functional class; ФК — FC — functional class according to NYHA.				

Таблица 2

Дизайн исследования

Table 2

Research design

Показатель	Группы больных			
	I группа		II группа	
	Контрольная группа	Тестируемая группа	Контрольная группа	Тестируемая группа
Число пациентов	12	14	18	14
Пол пациентов	Женщины — 58,3 %, Мужчины — 41,7 %	Женщины — 57,1 %, Мужчины — 42,9 %	Женщины — 61,1 %, Мужчины — 38,9 %	Женщины — 64,3 %, Мужчины — 35,7 %
Средний возраст, лет	66,07±7,14	64,91±6,84	63,82±6,73	64,41±7,08
Средняя масса, кг	71,5±10,61	71,35±6,47	68,51±8,37	65,42±9,17
Средний рост, см	168,25±5,67	167,42±5,97	171,18±6,44	169,07±6,11
Принимаемые лекарственные препараты	Каптоприл/Эналаприл, Бисопролол/Метопролол, Амлодипин	Каптоприл/Эналаприл, Бисопролол/Метопролол, Амлодипин, Убидекаренон	Бисопролол/Метопролол, Амлодипин	Бисопролол/Метопролол, Амлодипин, Этилметил-гидроксипиридина малат
Изучаемые лекарственные средства	Убидекаренон		Этилметилгидроксипиридина малат	
Схема отбора проб крови	Однократно — через 14 дней лечения		Однократно — через 3 дня лечения	
Анализируемое вещество в плазме крови	Убихинол, Убихинон, Общий CoQ10,	Убихинол, Убихинон, Общий CoQ10,	Убихинол, Убихинон, Общий CoQ10,	Убихинол, Убихинон, Общий CoQ10,

(S.E.), коэффициент вариации (C.V.), верхнюю и нижнюю границы 95 % доверительного интервала (DI). Нормальность распределения полученных данных оценивали при помощи теста Колмогорова–Смирнова. При условии $p > 0,10$ распределение считалось нормальным. При условии нормальности распределения для сравнения выборок применяли непарный двусторонний t-тест Стьюдента, при необходимости с коррекцией Уэлча. При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Результаты / Results

Для уточнения влияния этилметилгидроксипиридина малата и убидекаренона на эндогенный уровень общего CoQ10, убихинола, убихинона проводили сравнительный анализ значений их концентрации в плазме крови больных контрольной и тестируемой групп, результаты которого представлены в табл. 3 и 4. При проведении сравнительного анализа использовали двухвыборочный t-тест Стьюдента с коррекцией Уэлча, так как при помощи теста Колмогорова–Смирнова было доказано, что полученные данные подчинялись нормальному распределению Гауса. Динамика изменения концентрации убихинола, убихинона, общего

CoQ10 и его редокс-статуса в плазме крови больных с ХСН при применении этилметилгидроксипиридина малата и убидекаренона, выраженная в Δ % по сравнению с контрольной группой, приведена на рис. 1.

Обсуждение / Discussion

Полученные значения эндогенной концентрации общего CoQ10 в плазме крови больных с ХСН I и II группы (табл. 3–4) статистически достоверно ниже данных литературы для здоровых добровольцев пожилого возраста [22, 23], что может быть обусловлено наличием оксидативного стресса у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [24, 25] и согласуется с данными литературы для больных с ХСН [26, 27].

В ходе исследования выявили статистически значимые различия у больных первой группы (0–I ФК ХСН по NYHA), принимавших дополнительно к стандартной терапии убидекаренон, по сравнению с контрольной группой. Отмечено, что концентрация коэнзима Q10 в тестируемой группе статистически значимо выше, чем в контрольной группе, принимающей стандартную терапию (+25,0 Δ %). Помимо этого, наблюдался значительный достоверный рост концентрации убихинола (+43,4 Δ %), а также резкое

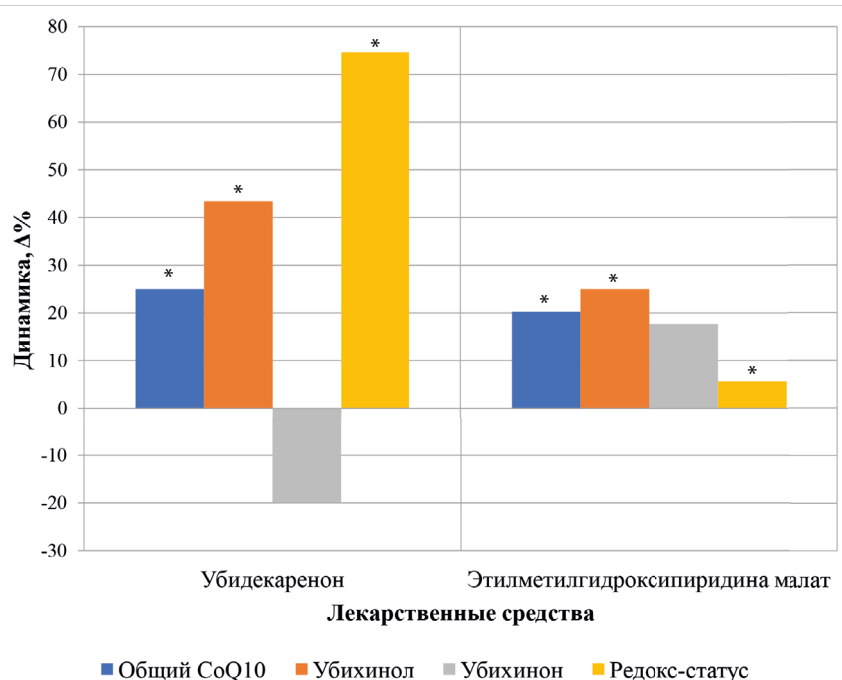


Рис. 1. Динамика изменения плазменной концентрации убихинола, убихинона, общего CoQ10 и его редокс-статуса у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при применении убидекаренона и этилметилгидроксипиридина малата

Fig. 1. Dynamics of changes in plasma concentrations of ubiquinol, ubiquinone, total CoQ10 and its redox state in patients with cardiovascular diseases during administration of ubidecarenone and ethylmethylhydroxypyridine malate

Примечание: * — статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой.
Note: * — statistically significant differences compared to the control group.

Таблица 3
Оценка влияния убидекаренона на концентрации убихинола, убихинона, общего CoQ10 (мкг/мл) и его редокс-статус в плазме крови больных I группы
Table 3
Evaluation of the effect of ubidecarenone on the concentrations of ubiquinol, ubiquinone, total CoQ10 (mcg/ml) and its redox state in the plasma of patients of group I

Параметр	Контрольная группа				Тестируемая группа			
	CoQ10	Убихинол	Убихинон	Редокс-статус	CoQ10	Убихинол	Убихинон	Редокс-статус
n	12	12	12	12	14	14	14	14
Mean	0,784	0,557	0,226	3,327	0,980*	0,799*	0,181	5,810*
S.D.	0,224	0,207	0,133	1,817	0,258	0,247	0,124	3,358
S.E.	0,064	0,059	0,038	0,524	0,069	0,066	0,033	0,897
C.V., %	28,65	37,13	58,90	54,58	26,39	30,95	68,74	57,77
Доверительный интервал 95 %	0,641 0,926	0,426 0,689	0,141 0,311	2,173 4,482	0,831 1,130	0,656 0,942	0,109 0,253	3,876 7,753
Тест Колмогорова-Смирнова	0,164 $p > 0,10$	0,137 $p > 0,10$	0,292 $p > 0,10$	0,218 $p > 0,10$	0,199 $p > 0,10$	0,212 $p > 0,10$	0,242 $p > 0,10$	0,208 $p > 0,10$
t-тест Стьюдента	—	—	—	—	2,073 $p = 0,049$	2,675 $p = 0,013$	0,892 $p = 0,380$	2,443 $p = 0,022$

Примечания: редокс-статус — отношение концентрации убихинола к концентрации убихинона; * — статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой.
Notes: redox state — the ratio of the concentration of ubiquinol to the concentration of ubiquinone; * — statistically significant differences compared to the control group.

Таблица 4
Оценка влияния этилметилгидроксипиридина малата на концентрации убихинола, убихинона, общего CoQ10 (мкг/мл) и его редокс-статус в плазме крови больных II группы
Table 4
Evaluation of the effect of ethylmethylhydroxypyridine malate on the concentrations of ubiquinol, ubiquinone, total CoQ10 (mcg/ml) and its redox state in the plasma of patients of group II

Параметр	Контрольная группа				Тестируемая группа			
	CoQ10	Убихинол	Убихинон	Редокс-статус	CoQ10	Убихинол	Убихинон	Редокс-статус
n	18	18	18	18	14	14	14	14
Mean	0,613	0,228	0,385	0,633	0,737*	0,285*	0,453*	0,669
S.D.	0,053	0,069	0,062	0,329	0,063	0,078	0,078	0,313
S.E.	0,013	0,016	0,014	0,077	0,018	0,022	0,023	0,090
C.V., %	8,75	30,07	16,26	51,90	8,69	27,45	17,33	46,69
Доверительный интервал 95 %	0,588 0,64	0,194 0,262	0,354 0,417	0,470 0,797	0,697 0,777	0,235 0,334	0,403 0,502	0,471 0,898
Тест Колмогорова-Смирнова	0,1649 $p > 0,10$	0,2802 $p > 0,10$	0,2802 $p > 0,10$	0,2884 $p > 0,10$	0,1648 $p > 0,10$	0,2884 $p > 0,10$	0,2884 $p > 0,10$	0,2802 $p > 0,10$
t-тест Стьюдента	—	—	—	—	5,730 $p < 0,0001$	2,099 $p = 0,045$	2,606 $p = 0,015$	0,300 $p = 0,766$

Примечания: редокс-статус — отношение концентрации убихинола к концентрации убихинона; * — статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой.
Notes: redox state — the ratio of the concentration of ubiquinol to the concentration of ubiquinone; * — statistically significant differences compared to the control group.

увеличение редокс-статуса (+74,6 Δ %) у пациентов, принимающих убидекаренон. Не было отмечено значимых различий в концентрации убихинона у тестируемой и контрольной группы.

Согласно проведенным ранее клиническим исследованиям [28], биодоступность коэнзима Q10 в виде солюбилизированной формы в составе препарата убидекаренон в 2,5–3 раза выше и приводит не только к многократному повышению содержания коэнзима Q10 в плазме крови, но и к достоверному, но незначительному повышению его содержания в миокарде [28]. В ходе настоящего исследования выяснили, что значимо увеличивается содержание CoQ10 за счёт его восстановленной формы, убихинола, в то время как концентрация убихинона значительно не различается у пациентов с дополнительным назначением убидекаренона по сравнению с контрольной группой, получающих стандартную терапию. Значительное увеличение концентрации убихинола подтверждает антиоксидантный потенциал убидекаренона, так как именно убихинол обладает непосредственной антиоксидантной активностью.

При приёме этилметилгидроксипиридина малата в дополнение к стандартной терапии у больных второй тестируемой группы (II–III ФК ХСН по NYHA) наблюдался статистически значимый рост концентрации коэнзима Q10 (+20,22 Δ %) по сравнению с контрольной группой, принимающей стандартную терапию. Кроме того, наблюдалось достоверное увеличение концентрации убихинола (+25,0 Δ %) и убихинона (+17,7 Δ %). При этом наблюдалась положительная, хотя и незначительная, тенденция к росту редокс-статуса (+5,7 Δ %).

Положительный эффект этилметилгидроксипиридина малата на концентрации CoQ10, убихинола и убихинона может быть обусловлен тем, что повышая активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, приём этилметилгидроксипиридина малата приводит к снижению выраженности оксидативного стресса и тканевой гипоксии, что в свою очередь, приводит к повышению содержания АТФ и меньшему расходу CoQ10 [29]. Ранее установлено, что активность СОД была значительно выше у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с практически здоровыми лицами и отрицательно коррелирует с концентрацией CoQ10 в плазме. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями активность СОД может повышаться для защиты от пероксидного окисления липидов и активных форм кислорода (АФК) [30]. Коэнзим Q10 и СОД синергически активны в поглощении радикала супероксида с образованием кислорода и перекиси водорода [31].

Таким образом, дополнительное назначение к стандартной терапии антиоксиданта этилметилгидроксипиридина малата и препарата CoQ10 убидекаренона приводят к увеличению концентрации общего CoQ10, однако при приёме этилметилгидроксипиридина малата увеличивается концентрации как убихинона,

так и убихинола, в то время как убидекаренон действует более селективно, значительно увеличивая концентрацию восстановленной формы, убихинола, что в свою очередь приводит к резкому увеличению редокс-статуса CoQ10.

Ограничения исследования. Данное исследование имеет несколько ограничений. Одним из ограничений исследования является продолжительность приёма препаратов. Для первой группы продолжительной приёма составила 14 дней, в то время как во второй группе — 3 дня. Помимо этого, пациенты второй группы были диагностированы II–III ФК ХСН по NYHA, в то время как у пациентов первой группы наблюдали 0–I ФК ХСН по NYHA. Данные ограничения открывают возможности для дальнейшего изучения и сопоставления влияния антиоксидантов на эндогенную концентрацию убихинона, убихинола CoQ10 и редокс-статуса.

Заключение / Conclusion

При дополнительном приёме этилметилгидроксипиридина малата и убидекаренона к стандартной терапии наблюдается статистически значимый рост концентрации общего CoQ10. Однако при приёме убидекаренона наблюдается резкий рост редокс-статуса CoQ10 за счёт его восстановленной формы — убихинола. В то время как при приёме этилметилгидроксипиридина малата можно наблюдать недостоверную, но положительную тенденцию к увеличению редокс-статуса CoQ10 за счёт статистически достоверного увеличения концентрации как убихинона, так и убихинола.

Определение редокс-статуса коэнзима Q10 в плазме крови является важным показателем для диагностирования и оценки степени тяжести оксидативного стресса у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также для оценки эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии, в том числе антиоксидантами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Financing. The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Зозина Владлена Игоревна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: zozinavi@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2036-7435>

Аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Vladlena I. Zozina

Corresponding author

e-mail: zozinavi@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2036-7435>

Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Кондратенко Светлана Николаевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1323-7894>

д. фарм. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Svetlana N. Kondratenko

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1323-7894>

PhD, Dr. Sci. (Pharm.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Ших Евгения Валерьевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

SPIN-код: 2397-8414

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Evgenia V. Shikh

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

SPIN code: 2397-8414

PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Красных Людмила Михайловна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>

к. б. н., ведущий аналитик научного отдела клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Liudmila M. Krasnykh

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>

Cand. Sci. (Biology), Leading Analyst of the Scientific Department of Clinical Pharmacology FSBI "SCEEMP" MoH Russia, Moscow, Russian Federation

Мельников Евгений Сергеевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>

к. фарм. н., старший преподаватель кафедры токсикологической и фармацевтической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Evgeny S. Melnikov

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>

PhD, Dr. Sci. (Pharm.), Senior Lecturer of the Department of Toxicological and Pharmaceutical Chemistry named after A.P. Arzamastsev FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Кукес Владимир Григорьевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Vladimir G. Kukes

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

PhD, Dr. Sci (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Sifuentes-Franco S, Sánchez-Macias DC, Carrillo-Ibarra S, et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Infectious Diseases. *Healthcare (Basel)*. 2022 Mar 7; 10(3):487. DOI: 10.3390/healthcare10030487.
2. Testai L, Martelli A, Flori L, et al. Coenzyme Q10: Clinical Applications beyond Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2021 May 17;13(5):1697. DOI: 10.3390/nu13051697.
3. Gutierrez-Mariscal FM, Yubero-Serrano EM, Villalba JM, Lopez-Miranda J. Coenzyme Q10: From bench to clinic in aging diseases, a translational review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(14):2240–2257. DOI: 10.1080/10408398.2018.1442316.
4. Tang PH, Miles MV, DeGrauw A, Hershey A, Pesce A. HPLC analysis of reduced and oxidized coenzyme Q(10) in human plasma. *Clin Chem*. 2001 Feb;47(2):256–65.
5. Hargreaves IP. Coenzyme Q10 as a therapy for mitochondrial disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Apr;49:105–111. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.01.020.
6. Yubero D, Montero R, Martín MA, et al. Secondary coenzyme Q10 deficiencies in oxidative phosphorylation (OXPHOS) and non-OXPHOS disorders. *Mitochondrion*. 2016 Sep;30:51–58. DOI: 10.1016/j.mito.2016.06.007.
7. Ates O, Bilen H, Keles S, et al. Plasma coenzyme Q10 levels in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2013 Oct 18;6(5):675–679. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.05.24.
8. Shen Q, Pierce JD. Supplementation of Coenzyme Q10 among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Healthcare (Basel)*. 2015 May 21;3(2):296–309. DOI: 10.3390/healthcare3020296.
9. Ayer A, Macdonald P, Stocker R. CoQ Function and Role in Heart Failure and Ischemic Heart Disease. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:175–213. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071714-034258.
10. Cocchi MN, Giberson B, Berg K, et al. Coenzyme Q10 levels are low and associated with increased mortality in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2012 Aug;83(8):991–995. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.03.023.
11. Xu Y, Liu J, Han E, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with chronic kidney disease: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2019 May 14;9(5):e029053. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029053.
12. Zhao S, Wu W, Liao J, et al. Molecular mechanisms underlying the renal protective effects of coenzyme Q10 in acute kidney injury. *Cell Mol Biol Lett*. 2022 Jul 22;27(1):57. DOI: 10.1186/s11658-022-00361-5.
13. Mantle D, Hargreaves I. Coenzyme Q10 and Degenerative Disorders Affecting Longevity: An Overview. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Feb 16;8(2):44. DOI: 10.3390/antiox8020044.
14. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, McCarty MF, O'Keefe JH. Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Open Heart*. 2015 Oct 19;2(1):e000326. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000326.
15. Yamamoto Y, Yamashita S. Ubiquinol/ubiquinone ratio as a marker of oxidative stress. *Methods Mol Biol*. 2002;186:241–246. DOI: 10.1385/1-59259-173-6:241.
16. Shikh E, Zozina V, Kondratenko S, et al. The particulars of certain drugs' effect on the endogenous coenzyme Q10 plasma level in patients with cardiovascular diseases. *Drug Metab Pers Ther*. 2020 Jun 30;35(2):/j/dmdi.2020.35.issue-2/dmpt-2020-0106/dmpt-2020-0106.xml. DOI: 10.1515/dmpt-2020-0106.
17. Zozina V, Melnikov E, Krasnykh L, et al. The impact of cardiovascular and bronchopulmonary diseases on Coenzyme Q10 plasma concentration. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(1):16–21. DOI: 10.47093/22187332.2019.1.16-21.
18. Zozina VI, Melnikov ES, Goroshko OA, et al. Analytical Method Development for Coq10 Determination in Human Plasma Using HPLC-UV and HPLC/MS/MS. *Current Pharmaceutical Analysis*. 2019;15(7):795–807. DOI: 10.2174/1573412915666190328215854.
19. EMA Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency Committee for medicinal products for human use: London. 2011. Available at: <https://clck.ru/36DvaY> Accessed May 5, 2003.
20. FDA Guidance for Industry: Bioanalytical method validation (draft guidance). US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2013;U.S. Government Printing Office: Washington, DC. Available at: <https://clck.ru/36DvbS>. Accessed May 5, 2003.
21. Бондарева И.Б., Бунятян Н.Д., Жердев В.П. и др. Методические указания: оценка биоэквивалентности лекарственных средств. 2008.
22. Bondareva IB, Bunyatyan ND, Zherdev VP et al. Metodicheskie ukazaniya: ochenka bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv. 2008. (In Russ.).
22. Miles MV, Horn PS, Tang PH, et al. Age-related changes in plasma coenzyme Q10 concentrations and redox state in apparently healthy children and adults. *Clin Chim Acta*. 2004 Sep;347(1-2):139–144. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.04.003.
23. Niklowitz P, Onur S, Fischer A, Laudes M, Palussen M, Menke T, Döring F. Coenzyme Q10 serum concentration and redox status in European adults: influence of age, sex, and lipoprotein concentration. *J Clin Biochem Nutr*. 2016 May;58(3):240–245. DOI: 10.3164/jcbs.15-73.
24. Quinzii CM, López LC, Von-Moltke J, et al. Respiratory chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ10 deficiency. *FASEB J*. 2008 Jun;22(6):1874–1885. DOI: 10.1096/fj.07-100149.
25. Ulla A, Mohamed MK, Sikder B, et al. Coenzyme Q10 prevents oxidative stress and fibrosis in isoprenaline induced cardiac remodeling in aged rats. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017 Apr 20;18(1):29. DOI: 10.1186/s40360-017-0136-7.
26. Cirilli I, Damiani E, Dlodla PV, et al. Role of Coenzyme Q10 in Health and Disease: An Update on the Last 10 Years (2010–2020). *Antioxidants (Basel)*. 2021 Aug 23;10(8):1325. DOI: 10.3390/antiox10081325.
27. Khan NA, Abid M, Ahmad A, Abuzinadah MF, Basheikh M, Kishore K. Cardioprotective Effect of Coenzyme Q10 on Apoptotic Myocardial Cell Death by Regulation of Bcl-2 Gene Expression. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017 Jul-Sep;8(3):122–127. DOI: 10.4103/jpp.JPP_47_17.
28. Мареев В.Ю., Минина Ю.В., Беграмбекова Ю.Л. Кудесан® (капли 3 % для приема внутрь) в лечении больных сердечной недостаточностью: эффективность и безопасность в комбинации со стандартной терапией (Кудесник). Дизайн и результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования Кудесник. *Сердечная Недостаточность*. 2016;17:236–249. DOI: 10.18087/rhfj.2016.4.2257.
28. Mareev VYu, Minina YuV, Begrambekova YuL. Kudesan® (kapli 3% dlya priema vnutr') v lechenii bol'nykh serdechnoy nedostatochnost'yu: effektivnost' i bezopasnost' v kombinacii so standartnoy terapiy (Kudesnik). Dizajn i rezul'taty prospektivnogo randomizirovannogo dvojnogo slepogo issledovaniya Kudesnik. *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2016;17:236–249. (In Russ.). DOI: 10.18087/rhfj.2016.4.2257.
29. Кукес В.Г., Парфенова О.К., Романов Б.К. и др. Механизм действия Этоксидола на показатели окислительного стресса при сердечной недостаточности и гипертонии. *Современные технологии медицины*. 2020;12(2):67–72. DOI: 10.17691/stm2020.12.2.08.
29. Kukes VG, Parfenova OK, Romanov BK. Stress Indices in Heart Failure and Hypotension. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2020;12(2):67–72. (In Russ.). DOI: 10.17691/stm2020.12.2.08.
30. Gupta S, Sodhi S, Mahajan V. Correlation of antioxidants with lipid peroxidation and lipid profile in patients suffering from coronary artery disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Aug;13(8):889–894. DOI: 10.1517/14728220903099668.
31. Lee BJ, Lin YC, Huang YC, et al. The relationship between coenzyme Q10, oxidative stress, and antioxidant enzymes activities and coronary artery disease. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:792756. DOI: 10.1100/2012/792756.