

## Влияние сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний на концентрацию коэнзима Q<sub>10</sub> в плазме крови

В.И. Зозина<sup>1</sup>, Е.С. Мельников<sup>1</sup>, Л.М. Красных<sup>2</sup>, О.А. Горошко<sup>2</sup>, В.Г. Кукес<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России,  
г. Москва, Россия

### Аннотация

**Введение.** Коэнзим Q<sub>10</sub> играет важную роль в организме человека. Его основной функцией является перенос электронов в дыхательной цепи митохондрий для синтеза аденозинтрифосфата. Он является одним из самых сильных антиоксидантов в организме.

**Цель исследования** – выявление корреляции между сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями и отслеживание динамики уровня концентрации коэнзима Q<sub>10</sub> в плазме крови.

**Материалы и методы.** Определение коэнзима Q<sub>10</sub> осуществлялось при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования выявлено, что на концентрацию коэнзима Q<sub>10</sub> в плазме влияют не только основные заболевания, но и сопутствующие и коморбидные заболевания, а также проводимая терапия. Отмечено резкое снижение концентрации коэнзима Q<sub>10</sub> в плазме у больных с сердечно-сосудистыми патологиями, особенно у тех, кто имеет сопутствующие эндокринные заболевания. Также зафиксировано уменьшение концентрации коэнзима Q<sub>10</sub> в плазме больных пневмонией.

**Заключение.** В ходе эксперимента выявлено статистически значимое снижение уровня коэнзима Q<sub>10</sub> у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхолегочными заболеваниями.

**Ключевые слова:** коэнзим Q<sub>10</sub>, сердечно-сосудистые заболевания, легочные заболевания, антиоксидант.

**Для цитирования:** Зозина В.И., Мельников Е.С., Красных Л.М. и др. Влияние сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний на концентрацию коэнзима Q<sub>10</sub> в плазме крови. Сеченовский вестник. 2019; 10 (1): 16–21. DOI: 10.26442/22187332.2019.1.16-21

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Зозина Владлена Игоревна, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 109240, Россия, г. Москва, ул. Яузская, 11/6

Тел.: +7 (903) 595-52-94

E-mail: zozinavi@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 26.12.2018

Статья принята к печати: 01.03.2019

## The impact of cardiovascular and bronchopulmonary diseases on coenzyme Q<sub>10</sub> plasma concentration

Vladlena I. Zozina<sup>1</sup>, Evgeniy S. Melnikov<sup>1</sup>, Liudmila M. Krasnykh<sup>2</sup>, Olga A. Goroshko<sup>2</sup>, Vladimir G. Kukes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

### Abstract

**Introduction.** Coenzyme Q<sub>10</sub> plays an important role in the human body. Its main function is not only the transfer of electrons in the mitochondrial respiratory chain for the ATP synthesis, but it is also one of the most powerful antioxidants in the body.

**The aim** of research is to monitor the relationship between cardiovascular and pulmonary diseases, and the concentration of coenzyme Q<sub>10</sub> in the blood plasma.

**Materials and methods.** Coenzyme Q<sub>10</sub> was determined using high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection.

**Results and discussion.** During the study, it was found that the concentration of coenzyme Q<sub>10</sub> in plasma is affected not only by the main diseases, but also by comorbidities, as well as by the therapy. A sharp decrease in plasma coenzyme Q<sub>10</sub> concentration was noted in patients with cardiovascular pathologies, especially in those with concomitant endocrine diseases. Also, it was recorded a decrease in the concentration of coenzyme Q<sub>10</sub> in the plasma of patients with pneumonia.

**Conclusion.** During the experiment, the coenzyme Q<sub>10</sub> concentration was found to be dependent on cardiovascular and pulmonary diseases.

**Key words:** coenzyme Q<sub>10</sub>, cardiovascular diseases, pulmonary diseases, antioxidant.

**For citation:** Zozina V.I., Melnikov E.S., Krasnykh L.M. et al. The impact of cardiovascular and bronchopulmonary diseases on coenzyme Q<sub>10</sub> plasma concentration. *Sechenov Medical Journal*. 2019; 10 (1): 16–21.

DOI: 10.26442/22187332.2019.116-21

#### CONTACT INFORMATION:

**Vladlena I. Zozina**, PhD student, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Address:** 11/6, Yauzskaya str., Moscow, 109240, Russia

**Tel.:** +7 (903) 595-52-94

**E-mail:** zozinavi@gmail.com

**The article received:** 26.12.2018

**The article approved for publication:** 01.03.2019

## ВВЕДЕНИЕ

Коэнзим Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>), также известный как убихинон, был выделен из бычьего сердца в 1957 г. американцем Фредериком Крейном [1]. По своей структуре CoQ<sub>10</sub> жирорастворимое витаминоподобное вещество, состоящее из хинонового кольца и гидрофобной изопреновой цепочки [2]. Основной функцией CoQ<sub>10</sub> в организме является энергетическая, которая обеспечивается посредством переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий, необходимой для синтеза аденозинтрифосфата [3]. Указанные механизмы обуславливают участие CoQ<sub>10</sub> в поддержании нормального функционирования всех клеток организма, что показывает его значимость для здоровья всех тканей и органов, но особенно остро нарушения его обмена сказываются на сердечной мышце ввиду высоких энергозатрат [4].

Также стоит отметить антиоксидантную функцию CoQ<sub>10</sub>. В организме CoQ<sub>10</sub> находится в количествах, значительно превышающих таковые, например у витамина E (в 3–30 раз) [5]. Проведенные исследования показывают гораздо более высокую антиоксидантную активность CoQ<sub>10</sub> по сравнению с токоферолом и β-каротином [6]. К тому же убихинон принимает участие в восстановлении окисленных форм других антиоксидантов (например, восстановление токоферил-радикала). Следует отметить способность к регенерации CoQ<sub>10</sub> in vivo.

Так как вопрос окислительного стресса и его влияния на различные заболевания на данный мо-

мент очень актуален, а CoQ<sub>10</sub> является одним из ключевых компонентов в антиоксидантной системе, проводится множество исследований его влияния на различные патологии. Например, недавно было проведено исследование для оценки роли CoQ<sub>10</sub> в раковых заболеваниях [7]. Было показано, что уровень CoQ<sub>10</sub> в плазме коррелирует с прогрессированием плоскоклеточного рака головы и шеи, а уровень CoQ<sub>10</sub> у пациентов с поздней стадией рака головы и шеи ниже, чем у пациентов с ранней стадией. Также низкие уровни CoQ<sub>10</sub> были зарегистрированы у пациентов с раком легких, поджелудочной железы, молочной железы и толстой кишки [8].

Из первых двух функций можно сделать вывод о значении CoQ<sub>10</sub> в организме. Например, доказано, что CoQ<sub>10</sub> улучшает сердечную биоэнергетику. Поскольку CoQ<sub>10</sub> участвует в транспорте электронов от органических субстратов к кислороду в дыхательной цепи митохондрий, сопровождающимся выработкой энергии, он играет роль в обеспечении энергии для работы сердца, а именно его сократительной функции [9].

В организме человека CoQ<sub>10</sub> находится практически во всех органах и тканях (табл. 1) [10]. CoQ<sub>10</sub> обнаружен в мембранах многих органелл. Поскольку его основная функция в клетках заключается в генерировании энергии, самая высокая концентрация обнаружена на внутренней мембране митохондрии. Другими органеллами, содержащими CoQ<sub>10</sub>, являются эндоплазматический ретикулум, пероксисомы, лизосомы и везикулы.

**Таблица 1. Распределение CoQ<sub>10</sub> в организме человека**  
*Table 1. CoQ<sub>10</sub> distribution in the human body*

Ткани	CoQ <sub>10</sub> , нмоль/г
Сердце	132,0
Почки	77,0
Печень	63,6
Мышцы	46,0
Мозг	15,5
Кишечник	13,3
Легкие	9,2
Плазма, мкмоль/л	1,1

**Таблица 2. Градиент состава и скорости потока подвижной фазы**  
*Table 2. Eluent B volume fraction and mobile-phase flow rate gradients*

Время анализа, мин	Объемная доля элюента В, %	Скорость потока подвижной фазы, мл/мин
0→1	20	1
1→3	20→100	1
3→13	100	
4→5		1→1,2
5→13		1,2
13→14	100→20	1,2→1
15	20	1

**Цель исследования** – выявление корреляции между колебанием эндогенного уровня CoQ<sub>10</sub> и наличием у больных сердечно-сосудистых и легочных патологий.

Для достижения данной цели поставлены следующие задачи:

- Разработать и валидировать методику количественного определения CoQ<sub>10</sub> в плазме крови при помощи высокоэффективного жидкостного хроматографа (ВЭЖХ-МС/МС).
- Измерить концентрации CoQ<sub>10</sub> в плазме крови в 3 группах: здоровые добровольцы, больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), больные с бронхолегочными патологиями.
- Выявить статистически значимые различия в уровнях убихинона между исследуемыми группами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 3 группы пациентов – по 10 на каждую группу. Возраст пациентов варьировал от 55 до 70 лет, когда средняя концентрация CoQ<sub>10</sub> у здорового человека составляет 0,9–1,0 мкг/мл (~1,1 мкмоль/л).

Определение концентраций проводилось на ВЭЖХ Nexera LCMS-8040 (QQQ), Shimadzu (Япония). Для хроматографического разделения в градиентном режиме использовалась колонка Luna C18, Phenomenex (США).

В работе применялись следующие реактивы: ацетонитрил, метанол фирмы Biosolve Chimie (Франция), изопропанол, этилацетат, муравьиная кислота, аммиак фирмы PanReac Applichem (Испания), DL- $\alpha$ -токоферил ацетат фирмы MP Biomedicals (США).

Был использован метод обращенно-фазовой жидкостной хроматографии в градиентном режиме элюирования. В качестве подвижной фазы использовали раствор муравьиной кислоты (0,1%, об.) и концентрированного раствора аммиака (0,04%, об.) в деионизированной воде – элюент А и раствор муравьиной кислоты (0,1%, об.) и концентрированного раствора аммиака (0,04%, об.) в смеси изопропанол/этилацетат (9:1). Градиент состава и скорости потока подвижной фазы представлен в табл. 2.

При ионизации использован метод электрораспыления ESI в положительном режиме. Детектирование проводилось в режиме MRM (мониторинг множественных реакций). Ион-предшественник соответствовал  $[M+NH_4]^+$ : 880,7 m/z, а фрагментный ион – 197,1 m/z. В качестве внутреннего стандарта выбран токоферола ацетат, ион-предшественник которого соответствовал протонированному молекулярному иону  $[M+H]^+$  с 473,25 m/z. Дочерние ионы: 207,00 и 165,10 m/z.

Валидация методики определения CoQ<sub>10</sub> в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС была выполнена по следующим параметрам: линейность, прецизионность, правильность, селективность, эффект матрицы, предел количественного определения, стабильность растворов, степень извлечения.

С целью оценки линейности методики осуществлялось построение калибровочного графика. Линейность методики наблюдалась в диапазоне от 0,10 до 5,00 мкг/мл убихинона в плазме крови. Уравнение калибровочной кривой имеет вид  $y=0,4389067x-0,2858532$ . Коэффициент корреляции (R) составил 0,9953. Отклонения концентраций калибровочных растворов укладываются в допустимые нормы:  $\pm 20\%$  для нижней точки аналитического диапазона и  $\pm 15\%$  – для остальных точек.

Правильность и прецизионность оценивали на 4 уровнях: 0,10, 0,25, 2,50, 5,00 мкг/мл. Для полученных значений были рассчитаны относительная ошибка E=13,8% и относительное стандартное отклонение (RSD, %), которое составило 11,8% соответственно.

Нижний предел количественного определения составил 0,10 мкг/мл.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования выявлено, что на концентрацию CoQ<sub>10</sub> в плазме крови влияет ряд заболеваний, в том числе: сердечно-сосудистые (ишемическая болезнь сердца – ИБС, хроническая сердечная недостаточность – ХСН) и бронхолегочная патология (пневмония, астма).

**Таблица 3. Статистическая обработка результатов**  
**Table 3. Statistical processing of the results**

Параметр	Здоровые добровольцы	ССЗ	БЛЗ
n	10	10	10
Концентрация CoQ <sub>10</sub> средняя, мкг/мл	1,08	0,45	0,63
СКО, мкг/мл	0,1199	0,1664	0,2616
Значимость различий, p	–	0,034	0,023
t-тест	–	9,19	9,18

Мы обнаружили прямую взаимосвязь между уровнем CoQ<sub>10</sub> и тяжестью ИБС/ХСН. Также важную роль играют дополнительные факторы: возраст, курение, сопутствующие и коморбидные заболевания. Так, самые низкие концентрации CoQ<sub>10</sub> отмечались у кардиологических пациентов со следующими сопутствующими заболеваниями эндокринной системы: сахарный диабет, гипертиреоз, эндемический зоб. У таких пациентов концентрация CoQ<sub>10</sub> в плазме крови достигала 0,3–0,4 мкг/мл ( $p < 0,05$ ) в сравнении с пациентами с кардиологическими патологиями без сопутствующих заболеваний 0,6 мкг/мл ( $p < 0,05$ ).

Также наблюдается связь между истощением CoQ<sub>10</sub> в миокарде и прогрессированием сердечной недостаточности. Во-первых, из-за нарушения митохондриального синтеза аденозинтрифосфата (в котором CoQ<sub>10</sub> принимает непосредственное участие), а во-вторых, из-за снижения способности миокарда сопротивляться реактивным формам кислорода. Кроме того, ишемические и реперфузионные повреждения, свойственные ИБС, возникают на фоне окислительного стресса, возникающего вследствие несостоятельности компенсаторных процессов и антиоксидантной защиты. А, как было сказано, CoQ<sub>10</sub> является одним из основных антиоксидантов в организме.

А. Kumar и соавт. [2] также показали, что у 3 из 4 пациентов с ССЗ отмечался низкий плазменный уровень CoQ<sub>10</sub>. В зависимости от тяжести поражения сердечно-сосудистой системы концентрация эндогенного CoQ<sub>10</sub> снижалась с ухудшением заболевания. Также доказана недостаточность CoQ<sub>10</sub> при дилатационной кардиомиопатии [11].

Касательно критически низких уровней CoQ<sub>10</sub> у пациентов с эндокринными заболеваниями можно сделать следующие выводы. Из-за повышенных метаболических нужд у пациентов с гипертиреозом увеличивается потребление CoQ<sub>10</sub>. По причине сильного окислительного стресса такие же низкие концентрации отмечаются и у пациентов с сахарным диабетом. Эту теорию подтверждают исследования диабета 2-го типа, выявившие низкий уровень CoQ<sub>10</sub> в плазме крови, который коррелировал с повышенной концентрацией маркеров окислительного стресса. В данном эксперименте показано, что уровень CoQ<sub>10</sub> у больных диабетом 2-го типа равен  $0,52 \pm 0,09$  мкг/мл по сравнению с группой контроля –  $0,94 \pm 0,12$  мкг/мл [12].

На сегодняшний день существует небольшое количество исследований влияния легочных заболеваний на концентрацию CoQ<sub>10</sub> в плазме. Наше исследование показало, что пациенты, страдающие пневмонией, имеют низкий уровень CoQ<sub>10</sub> – 0,3–0,4 мкг/мл ( $p < 0,05$ ) по сравнению с теми, кто страдает астмой. Причиной этому может являться проводимая терапия. Нами обнаружено, что при приеме  $\beta$ -адреномиметиков в сочетании с глюкокортикостероидами концентрация CoQ<sub>10</sub> повышается до нормальных пределов 0,8–1,0 мкг/мл, в то время как прием антибиотиков снижает таковую. Но эта теория требует дополнительных исследований и большей выборки пациентов.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Stata. Основные статистические параметры указаны в табл. 3. Чтобы корректно провести сравнение двух средних величин при помощи t-теста, необходимо было проверить, одинаковы ли дисперсии в обеих группах. Для этого мы провели тест Лавена на разницу дисперсий. Нулевая гипотеза проверяет, равно ли отношение дисперсий у здоровых добровольцев к дисперсии больных с ССЗ единице. Альтернативная гипотеза о неравенстве дисперсий отвергается ( $p$ -значение = 0,034). Следовательно, дисперсии в обеих группах статистически не различаются. Мы провели t-тест Стьюдента для двух групп с равными дисперсиями. Проверили нулевую гипотезу о том, что средние равны для обеих групп против альтернативной гипотезы о неравенстве средних. Значение t-теста равно 9,19. Альтернативная гипотеза не отвергалась на всех уровнях значимости. Уточним этот результат и проверим альтернативные гипотезы о том, что среднее у здоровых людей больше, чем среднее у пациентов с ССЗ, и наоборот. Из этих двух гипотез мы не отвергали ту, согласно которой среднее у здоровых добровольцев статистически выше среднего у пациентов с ССЗ на однопроцентном уровне значимости ( $p$ -значение = 0,01).

Следовательно, показатель концентрации CoQ<sub>10</sub> у здоровых людей в среднем выше, чем у пациентов с ССЗ.

Для групп пациентов с ССЗ и пациентов с сопутствующими эндокринными заболеваниями также был проведен тест Лавена. Альтернативная гипотеза о неравенстве дисперсий отвергается ( $p$ -значение = 0,013). Следовательно, дисперсии в

обеих группах статистически не различаются. Также мы провели t-тест Стьюдента для двух групп с равными дисперсиями. Проверили нулевую гипотезу о том, что средние равны для обеих групп против альтернативной гипотезы о неравенстве средних. Значение  $t=5,01$ . Из этих двух гипотез мы не отвергаем ту, согласно которой среднее у здоровых людей статистически выше среднего у пациентов с ССЗ на однопроцентном уровне значимости. Следовательно, показатель концентрации  $\text{CoQ}_{10}$  у пациентов с ССЗ в среднем выше, чем у пациентов с сопутствующими эндокринными заболеваниями.

При статистической обработке группы пациентов с бронхолегочными заболеваниями (БЛЗ) значение t-теста = 9,1879. Показатель концентрации  $\text{CoQ}_{10}$  у здоровых добровольцев в среднем выше, чем у пациентов с БЛЗ.

При статистической обработке группы пациентов с пневмонией и астмой значение t-теста = 6,35. Таким образом, показатель концентрации  $\text{CoQ}_{10}$  у пациентов с астмой в среднем выше, чем у пациентов с пневмонией.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Prakash S, Sunitha J, Hans M. Role of coenzyme  $\text{Q}_{10}$  as an antioxidant and bioenergizer in periodontal diseases. *Indian J Pharmacol* 2010; 42 (6): 334–7. DOI: 10.4103/0253-7613.71884
2. Kumar A, Kaur H, Devi P et al. Role of coenzyme  $\text{Q}_{10}$  ( $\text{CoQ}_{10}$ ) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. *Pharmacol Ther* 2009; 124 (3): 259–68. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.07.003
3. Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme  $\text{Q}_{10}$ : absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res* 2006; 40 (5): 445–53. DOI: 10.1080/10715760600617843
4. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Avila M et al. Clinical applications of coenzyme  $\text{Q}_{10}$ . *Frontiers in Bioscience* 2014; 19: 619–33.
5. Turunen M, Sindelar P, Dallner G. Induction of endogenous coenzyme Q biosynthesis by administration of peroxisomal inducers. *Biofactors* 1999; 9 (2–4): 131–9. doi.org/10.1080/10715760600617843
6. Sharma A, Fonarow GC, Butler J et al. Coenzyme  $\text{Q}_{10}$  and Heart Failure: A State-of-the-Art Review. *Circ Heart Fail* 2016; 9 (4). DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002639
7. Aksoy A, Kurnaz SC. An investigation of oxidative stress and coenzyme  $\text{Q}_{10}$  levels in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 136. DOI: 10.1007/s00405-019-05328-5
8. Gurkan AS, Dundar OB. Coenzyme  $\text{Q}_{10}$ . *J Fac Pharm Ankara* 2005; 34 (2): 129–54. DOI: 10.1501/Eczfak\_0000000022
9. Miles MV, Horn PS, Morrison JA et al. Plasma coenzyme  $\text{Q}_{10}$  reference intervals, but not redox status, are affected by gender and race in self-reported healthy adults. *Clin Chim Acta* 2003; 332 (1–2): 123–32. doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00137-2
10. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ, Moe GW. Mitochondrial pathology in cardiac failure. *Cardiovasc Res* 2001; 49 (1): 17–26. doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00241-8
11. Soongswang J, Sangtawesin C, Durongpisitkul K et al. The effect of coenzyme  $\text{Q}_{10}$  on idiopathic chronic dilated cardiomyopathy in children. *Pediatr Cardiol* 2005; 26 (4): 361–6. DOI: 10.1007/s00246-004-0742-1
12. El-ghoroury EA, Raslan HM, Badawy EA et al. Malondialdehyde and coenzyme  $\text{Q}_{10}$  in platelets and serum in type 2 diabetes mellitus: correlation with glycemic control. *Coagul Fibrinolysis* 2009; 20 (4): 248–51. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3283254549

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Зозина Владлена Игоревна**, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2036-7435>

**Vladlena I. Zozina**, PhD student, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2036-7435>

**Мельников Евгений Сергеевич**, канд. фарм. наук, ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>

**Красных Людмила Михайловна**, канд. биол. наук, начальник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>

**Горошко Ольга Александровна**, канд. фарм. наук, старший сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0448-3612>

**Кукес Владимир Григорьевич**, акад. РАН, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

**Evgeniy S. Melnikov**, PhD, assistant, A.P. Arzamastsev Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-4808>

**Liudmila M. Krasnykh**, PhD, Head of Clinical Pharmacokinetics, Clinical Pharmacology Center, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-6014>

**Olga A. Goroshko**, PhD, Senior Researcher of Clinical Pharmacokinetics, Clinical Pharmacology Center, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0448-3612>

**Vladimir G. Kukes**, Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, DSci, Prof., Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>