

УДК 616.12-008.46-036.12-008.853-076.5:615.273.3

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-90-96>

Оценка функционального состояния митохондрий мононуклеарных лейкоцитов методом проточной цитометрии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью под влиянием убидекаренона

Лобанова О.А.¹, Гайковая Л.Б.², Дадали В.А.², Ермаков А.И.^{1,2}, Кухарчик Г.А.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) им. В.А. Алмазова
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Северо-Западный государственный медицинский университет СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить функциональное состояние митохондрий мононуклеарных лейкоцитов периферической крови с применением метода проточной цитометрии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне приема препарата убидекаренона (коэнзима Q).

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. Пациенты были распределены в две группы: первая группа получала только оптимально подобранную стандартную терапию, вторая группа – дополнительно к оптимально подобранной медикаментозной терапии получала препарат убидекаренона («Кудевита»). Оценка митохондриального мембранного потенциала проводилась методом проточной цитометрии с применением йодистого пропидия и йодид 3,3'-дигексилосакарбоцианина (DiOC6(3)). Определение содержания коэнзима Q в крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовой детекцией.

Результаты. Выявлена прямая корреляционная зависимость между содержанием коэнзима Q в плазме крови и процентом DiOC-позитивных клеток ($R = 0,39$; $p < 0,05$) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В группе пациентов, получавших только оптимально подобранную стандартную терапию, не выявлено статистически значимых различий в содержании коэнзима Q и процентном содержании DiOC-позитивных и DiOC-негативных клеток до начала и после терапии. В группе пациентов, получавших дополнительно препарат убидекаренона, после терапии наблюдалось статистически значимое увеличение доли DiOC-позитивных клеток и уменьшение доли DiOC-негативных клеток.

Заключение. Установлено повышение функциональной активности митохондрий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии препаратом убидекаренона. Метод проточной цитометрии может быть использован для оценки функционального состояния митохондрий и контроля эффективности применяемой терапии.

Ключевые слова: митохондрии, хроническая сердечная недостаточность, коэнзим Q, проточная цитометрия, митохондриальный мембранный потенциал

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

✉ Лобанова Ольга Алексеевна, agaf3@yandex.ru

Соответствие принципам этики. Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол № 12 от 10.12.2014).

Для цитирования: Лобанова О.А., Гайковая Л.Б., Дадали В.А., Ермаков А.И., Кухарчик Г.А. Оценка функционального состояния митохондрий мононуклеарных лейкоцитов методом проточной цитометрии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью под влиянием убидекаренона. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(2):90–96. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-90-96>.

Evaluation of the functional state of mitochondria isolated from mononuclear leukocytes by flow cytometry in patients with chronic heart failure receiving ubidecarenone

Lobanova O.A.¹, Gaikovaya L.B.², Dadali V.A.², Ermakov A.I.^{1,2}, Kukharchik G.A.^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Center (ANMRC)
2, Akkuratova Str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

²North-Western State Medical University (NWSMU) named after I.I. Mechnikov
41, Kirochnaya Str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the functional state of mitochondria isolated from peripheral blood mononuclear leukocytes using flow cytometry in patients with chronic heart failure receiving ubidecarenone (coenzyme Q).

Materials and methods. The study included 53 patients with chronic heart failure who had experienced myocardial infarction. The patients were divided into two groups: group 1 received optimally chosen standard therapy, while group 2 received optimally chosen standard therapy and ubidecarenone (“Kudevite”). The mitochondrial membrane potential was evaluated by flow cytometry using propidium iodide and 3,3'-dihexyloxycarbocyanine iodide (DiOC6(3)). The levels of coenzyme Q were determined using high-performance liquid chromatography with ultraviolet (UV) detection.

Results. A direct correlation was established between the coenzyme Q levels in the blood plasma and the percentage of DiOC6(3)-positive cells ($R = 0.39$; $p < 0.05$) in the patients with chronic heart failure. In group 1, no significant differences in the coenzyme Q levels and the percentage of DiOC6(3)-positive and DiOC6(3)-negative cells before and after the therapy were observed. In group 2, a significant increase in the proportion of DiOC6(3)-positive cells and a significant decrease in the percentage of DiOC6(3)-negative cells were revealed.

Conclusion. The increase in the functional activity of mitochondria in the patients with chronic heart failure receiving ubidecarenone was identified. Flow cytometry can be used to evaluate the functional state of mitochondria and observe the efficiency of the selected therapy.

Keywords: mitochondria, chronic heart failure, coenzyme Q, flow cytometry, mitochondrial membrane potential

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All study participants signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Protocol No. 12 of 10.12.2014).

For citation: Lobanova O.A., Gaikovaya L.B., Dadali V.A., Ermakov A.I., Kukharchik G.A. Evaluation of the functional state of mitochondria isolated from mononuclear leukocytes by flow cytometry in patients with chronic heart failure receiving ubidecarenone. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022;21(1):90–96. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-90-96>.

ВВЕДЕНИЕ

Применение ультраструктурного анализа для изучения патологических процессов в миокарде показало, что первыми на любое воздействие реагируют митохондрии [1]. Определение характера и степени повреждения митохондрий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является важной клинико-лабораторной задачей, так как может определять степень тяжести течения заболевания [2, 3]. Кроме того, митохондрии рассматриваются в качестве потенциальной мишени для терапии сердечной недостаточности [4–6].

Для оценки функционального состояния митохондрий (М) существует достаточно большой набор методов, основанных на измерении скорости поглощения кислорода, аутофлуоресценции НАДН и флавопротеинов, активности ферментов М, уровня АТФ [7]. Однако не все методы могут быть использованы в условиях клинико-диагностических лабораторий. В первую очередь, это связано с высокой сложностью алгоритмов исследования и методик проведения анализа. Одним из перспективных методов изучения функционального состояния М является оценка изменения мембранного митохондриального потенциала (ММП) с помощью проточной цитометрии. К преимуществам метода относятся небольшое количество биологического материала для исследования и более высокая пропускная способность.

Падение ММП может служить интегральным показателем функционального состояния митохондрий, так как одной из важнейших функций М является энергообеспечение клеток, важную роль в котором играет дыхательная цепь. Работа дыхательной цепи сопровождается выбросом протонов в межмембранное пространство, что приводит к формированию протонного градиента, который запускает работу АТФ-синтазы. Нарушения метаболических процессов, а также структуры и целостности митохондриальной мембраны могут приводить в конечном итоге к снижению мембранного потенциала [8, 9].

Определение изменения ММП с помощью метода проточной цитометрии основано на использовании специальных флуоресцентных красителей. Примером таких красителей могут быть йодид 3,3'-дигексилосакарбоцианина (DiOC6(3)) и йодистый пропилий (PI) [10, 11]. DiOC6(3) относится к группе катионных липофильных красителей, которые в литературе получили название «митохондриальные зонды». Благодаря своим липофильным свойствам DiOC6(3) способен свободно проникать через билипидные мембраны клетки и, благодаря уже кати-

онным свойствам, этот краситель накапливается в областях с высокой концентрацией протонов, т.е. в митохондриях. Этот эффект сопровождается изменением интенсивности флуоресценции клеток в зеленой части спектра, что и регистрируют при анализе методом проточной цитофлуориметрии [12]. В том случае, если концентрация протонов в митохондриях снижена, то краситель будет накапливаться в них менее эффективно, и, как следствие, интенсивность его флуоресценции будет падать. Тем самым можно отличить клетки с эффективно работающими М и, как следствие, высокой интенсивностью флуоресценции (DiOC-позитивные клетки), от клеток, в которых функционирование М нарушено (DiOC-негативные клетки). Такие клетки обладают пониженной интенсивностью флуоресценции.

На поздних стадиях разрушения клеток происходит нарушение целостности клеточной мембраны и, как следствие, их гибель. Для выявления этих поздних стадий применяется другой флуоресцентный краситель PI, который не может проходить через клеточные мембраны, но по мере ее разрушения он начинает проникать в клетку, накапливаясь в цитоплазме и ядре, взаимодействуя с ДНК и РНК. В результате клетка приобретает способность к флуоресценции в красной области спектра.

Таким образом, метод проточной цитометрии с применением двух флуоресцентных красителей позволяет определять не только клетки с сохраненным функциональным состоянием М, но и выявлять клетки, находящиеся на разных стадиях апоптоза, являющегося следствием развивающейся митохондриальной дисфункции [13].

Учитывая сложность получения сердечной ткани человека для исследовательских целей, одним из подходов для изучения патогенетических изменений в миокарде является определение биохимических показателей в периферических клетках крови. В литературе имеются данные о наличии корреляции между изменениями во внутренних органах, в том числе миокарде, и в периферических клетках крови [14–16]. Так, в работах E. Cortez и соавт. была показана корреляция между изменениями биохимических показателей в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови и кардиомиоцитах. Определялись следующие показатели: частота дыхания клеток, карнитин-пальмитоилтрансфераза 1, UCP 2, ГЛЮТ 1 [14].

Цель исследования – оценить функциональное состояние митохондрий мононуклеарных лейкоцитов периферической крови с применением метода проточной цитометрии у пациентов с ХСН на фоне приема препарата убидекаренона (коэнзима Q).

В задачи исследования входило определение возможности оценки эффективности применяемой терапии убидекареноном путем мониторинга изменений мембранного митохондриального потенциала в клетках крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 53 пациента с ХСН после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в срок не более 6 мес на момент включения пациента в исследование, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и требованиям, изложенным в основных нормативных документах Российской Федерации по клиническим исследованиям. Средний возраст пациентов составил $68 \pm 8,1$ лет, из них 28 мужчин и 25 женщин. Диагноз ХСН основывался на критериях ОССН (Общество специалистов по сердечной недостаточности).

Всем пациентам исходно проводили оценку функционального состояния митохондрий мононуклеарных лейкоцитов периферической крови и содержания общего коэнзима Q (КоQ) в плазме крови, а также выполняли стандартное общеклиническое и биохимическое обследование. Далее пациенты были распределены методом блочной рандомизации 2×2 в две группы: группа 1 – 28 больных, получавших оптимально подобранную стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ИБС и ХСН, группа 2 – 25 больных, которые дополнительно к оптимально подобранной медикаментозной терапии получали препарат убидекаренона («Кудевита») в дозе 120 мг/сут (2 капсулы (по 30 мг в капсуле) утром и 2 капсулы вечером).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту: средний возраст в группе 1 составлял $70,0 \pm 6,9$ (56,0; 78,0) лет, в группе 2 – $66,8 \pm 9,5$ (49,0; 78,0) лет ($p > 0,05$). В группе 1 мужчин – 48%, в группе 2 – 52%. Все исследования проводились дважды: при госпитализации и через 3 мес после начала терапии.

Для оценки изменения ММП методом проточной цитометрии кровь на исследование брали в пробирки с ЭДТА. Выделение лейкоцитарной фракции проводили с использованием урографина. Для исследования использовали полученный осадок. Далее к 100 мкл клеточной суспензии добавляли 20-кратный рабочий раствор DiOC6(3) (Invitrogen, США), получая

конечную концентрацию DiOC6(3), равную 20 нМ. Затем образцы тщательно перемешивали и инкубировали в течение 20 мин при 37°C в атмосфере 5%-го CO_2 в защищенном от света месте. В полученную клеточную суспензию вносили 10 мкл раствора йодистого пропидия (Sigma-Aldrich, США), получая финальную концентрацию PI, равную 1 мкг/мл. Далее образцы инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре в защищенном от света месте. По завершении инкубации в образцы вносили по 200 мкл фосфатно-солевого буфера и проводили цитометрический учет. Анализ полученных результатов проводили при помощи программного обеспечения Kaluza™ (Beckman Coulter, США).

Определение содержания общего КоQ в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовой детекцией на хроматографе Agilent 1200 [17, 18]. КоQ, определяемый в плазме крови исходно (до начала лечения) у пациентов группы 1, представлял собой эндогенный КоQ. У пациентов группы 2 определяемый КоQ представлял собой сумму эндогенного КоQ и полученного в составе препарата.

В качестве препарата, содержащего КоQ, в исследовании был использован препарат «Кудевита» (ЗАО «ПИК-ФАРМА», Москва). Особенностью данного фармакологического препарата является высокотехнологичная субстанция швейцарского производства ОЛЛ-Q, обеспечивающая оптимальную биодоступность убидекаренона. Данная субстанция обладает повышенной гидрофильностью, что позволяет перевести гидрофобный убидекаренон в водорастворимую форму, оптимальную для усвоения.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1-Q_3)$. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U -критерий Манна – Уитни. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, использовался также непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Значения коэф-

фициента корреляции ρ интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока (табл. 1).

Таблица 1

Шкала Чеддока	
Значения коэффициента корреляции r_{xy}	Характеристика тесноты корреляционной связи
Менее 0,1	связь отсутствует
0,1–0,3	слабая
0,3–0,5	умеренная
0,5–0,7	заметная
0,7–0,9	высокая
0,9–0,99	весьма высокая

Примечание. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая прямая умеренная корреляционная зависимость между содержанием эндогенного КоQ в плазме крови ($0,55 \pm 0,11$ мкг/мл) и долей DiOC-позитивных клеток ($R = 0,39$; $p < 0,05$) у пациентов с ХСН до начала лечения. Низкая концентрация КоQ у пациентов с ХСН является одним из факторов, приводящим к изменению митохондриальных процессов и активации процессов гибели клеток, что связано с сокращением доли DiOC-позитивных клеток, в которых функционирование М сохранено. Чем выше концентрация КоQ, тем устойчивее митохондриальная мембрана. Таким образом, добавление к терапии препаратов убидекаренона может улучшать функциональное состояние М.

В группе 1 (пациенты, получавшие только оптимально подобранную стандартную терапию), не выявлено статистически значимых различий в процентном содержании клеток до начала и после терапии (табл. 2). В группе 2 (пациенты, получавшие дополнительно препарат убидекаренона) после терапии наблюдалось статистически значимое увеличение доли DiOC-позитивных клеток и уменьшение доли DiOC-негативных клеток.

Таблица 2

Содержание DiOC-позитивных и DiOC-негативных клеток у пациентов с ХСН до и после лечения, %, Me (Q_1 – Q_3)		
Показатель	DiOC-позитивные клетки	DiOC-негативные клетки
Группа 0 (до начала лечения)	75,0 (67,0; 80,4)	21,5 (19,5; 32,9)
Группа 1 (стандартная терапия)	77,0 (71,0; 85,4)	21,8 (14,4; 28,9)
Группа 2 (стандартная терапия + «Кудевита»)	94,0 (80,0; 95,0)*	4,2 (4,0; 19,5)**

* $p = 0,025$ (при сравнении с группой 0), $p = 0,044$ (при сравнении с группой 1).

** $p = 0,031$ (при сравнении с группой 0), $p = 0,043$ (при сравнении с группой 1).

При проведении корреляционного анализа в группе 2 показана статистически значимая обратная корреляционная зависимость между содержанием КоQ в плазме крови и процентом DiOC-негативных клеток исходно ($R = -0,45$; $p < 0,05$).

DiOC-позитивные клетки обладают высокой флуоресценцией в зеленой области спектра, что связано с активным накоплением красителя DiOC6(3). Это указывает на сохранение мембранного потенциала митохондрий, а следовательно, и основных процессов, направленных на его формирование. Таким образом, на фоне терапии убидекареноном наблюдается увеличение функциональной активности митохондрий. Как известно, КоQ, проникая в клетки, включается в работу дыхательной цепи и участвует в процессах энергообеспечения клеток [19, 20]. Кроме того, убидекаренон обладает антиоксидантными свойствами и снижает продукцию активных форм кислорода (АФК). АФК через активацию МАП-киназ, в том числе p38, и белка p53 активируют проапоптотические факторы (Bax, Bak и др.), а также способствуют открытию митохондриальных пор. Уменьшение образования АФК приводит к снижению выхода проапоптотических белков из матрикса митохондрий в цитозоль, подавлению процессов апоптоза и, как следствие, уменьшению последующей гибели клеток. Таким образом, сохраняется функциональная активность митохондрий, в том числе работа дыхательной цепи. В результате восстанавливается выброс протонов в межмембранное пространство, ведущий к восстановлению трансмембранного потенциала митохондрий.

На фоне терапии убидекареноном наблюдалось уменьшение доли DiOC-негативных клеток, что может быть связано с сокращением продукции АФК и подавлением активности процессов апоптоза. В связи с повышением концентрации протонов в межмембранном пространстве митохондрий DiOC(6)3 интенсивнее накапливался в митохондриях и обеспечивал рост интенсивности флуоресценции в зеленой области спектра. При этом за счет сохранения структуры клеточной мембраны в результате снижения активности процессов перекисного окисления липидов проникновение в клетки и накопление в них другого красителя (PI) уменьшались, что проявлялось в сокращении интенсивности свечения в красной области спектра. Это указывает на снижение количества клеток, находящихся на стадии раннего апоптоза и гибнущих клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом проточной цитометрии было установлено повышение функциональной активности митохондрий у пациентов с ХСН на фоне терапии препаратом уби-

декаренона, что подтверждается статистически значимым увеличением доли DiOC-позитивных клеток. Определение функционального состояния митохондрий мононуклеарных лейкоцитов периферической крови при помощи метода проточной цитометрии может быть использовано для оценки функционального состояния митохондрий и контроля эффективности применяемой терапии у пациентов с ХСН.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2007;4:71–79.
2. Курбатова О.В., Измайлова Т.Д., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Полякова С.И., Мирошкина Л.В. и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. *Вестник РАМН*. 2014;69(7–8):78–84. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1112.
3. Geromel V., Darin N., Chretien D., Benit P., DeLonlay P., Rötig A. et al. Coenzyme Q and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits. *Mol. Gen. Met.* 2002;77(1–2):21–30. DOI: 10.1016/s1096-7192(02)00145-2.
4. Aimo A., Borrelli C., Vergaro G., Piepoli M.F., Caterina A.R., Mirizzi G. et al Targeting mitochondrial dysfunction in chronic heart failure: Current evidence and potential approaches. *Curr. Pharm. Des.* 2016;22(31):4807–4822. DOI: 10.2174/1381612822666160701075027.
5. Duchon M.R. Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology. *Mol. Aspects Med.* 2004;25(4):365–451. DOI: 10.1016/j.mam.2004.03.001.
6. Essop M.F., Opie L.H. Metabolic therapy for heart failure. *Eur. Heart J.* 2004;25(20):1765–1768. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.08.019.
7. Фрелих Г.А., Полومهева Н.Ю., Васильев А.С., Удут В.В. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;28(3):7–13.
8. Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями. *Успехи биологической химии*. 2013;53:245–296.
9. Pieczenik S.R., Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp. Mol. Pathol.* 2007;83(1):84–92. DOI: 10.1016/j.yexmp.2006.09.008.
10. Sakamuru S., Li Xiao, Attene-Ramos M.S., Huang R., Lu J., Shou L. et al. Application of a homogenous membrane potential assay to assess mitochondrial function. *Physiol. Genomics*. 2012;44(9):495–503. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00161.2011.
11. Sakamuru S., Attene-Ramos M.S., Xia M. Mitochondrial membrane potential assay. *Methods Mol. Biol.* 2016;1473:17–22. DOI: 10.1007/978-1-4939-6346-1_2.
12. Glisic-Milosavljevic S., Waukau J., Jana S., Jailwala P., Rovinsky J., Ghosh S. Comparison of apoptosis and mortality measurements in peripheral blood mononuclear cells (PB-MCs) using multiple methods. *Cell Prolif.* 2005;38(5):301–311. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2005.00351.x.
13. Wlodkowic D., Telford W., Skommer J., Darzynkiewicz Z. Apoptosis and beyond: cytometry in studies of programmed cell death. *Methods Cell Biol.* 2011;103:55–98. DOI: 10.1016/B978-0-12-385493-3.00004-8.
14. Cortez E., Neves F.A., Bernardo A.F., Stumbo A.C., Carvalho L., Garcia-Souza E. et al. Lymphocytes mitochondrial physiology as biomarker of energy metabolism during fasted and fed conditions. *Scientific World Journal*. 2012;2012:629326. DOI: 10.1100/2012/629326.
15. Palloti F., Lenaz G. Isolation and subfractionation of mitochondria from animal cells and tissue culture lines. *Methods Cell Biol.* 2007;80:3–44. DOI: 10.1016/S0091-679X(06)80001-4.
16. Schiattarella G.G., Magliulo F., Cattaneo F., Gargiulo G., Sannino A., Franzone A. et al. Novel molecular approaches in heart failure: Seven trans-membrane receptors signaling in the heart and circulating blood leukocytes. *Front. Cardiovasc. Med.* 2015;2:13. DOI: 10.3389/fcvm.2015.00013.
17. Jiang P., Wu M., Zheng Y., Wang C., Li Y., Xin J. et al. Analysis of coenzyme Q(10) in human plasma by column-switching liquid chromatography. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2004;805(2):297–301. DOI: 10.1016/j.jchromb.2004.03.008.
18. Mosca F., Fattorini D., Bompadre S., Littarru G.P. Assay of coenzyme Q(10) in plasma by a single dilution step. *Anal. Biochem.* 2002;305(1):49–54. DOI: 10.1006/abio.2002.5653.
19. Bhatti J.S., Bhatti G.K., Reddy P.H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders – A Step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim. Biophys. Acta*. 2017;1863(5):1066–1077. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.11.010.
20. Wang Y., Hekimi S. Understanding ubiquinone. *Trends Cell Biol.* 2016;26(5):367–378. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.12.007.

Благодарности

Выражаем признательность Ксении Александровне Загородниковой, канд. мед. наук, зав. отделом клинической фармакологии, за помощь в проведении хроматографического исследования.

Вклад авторов

Лобанова О.А., Ермаков А.И. – проведение исследований, анализ и интерпретация данных. Гайковская Л.Б. – разработка концепции и дизайна. Дадали В.А. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Кухарчик Г.А. – клиническая часть работы (отбор пациентов).

Информация об авторах

Лобанова Ольга Алексеевна – ассистент, кафедра математики и естественно-научных дисциплин, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, agaf3@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0435-2631>

Гайковая Лариса Борисовна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой биологической и общей химии, зав. центральной клинической диагностической лабораторией (ЦКДЛ), СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, largaykovaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1000-1114>

Дадали Владимир Абдулович – д-р хим. наук, профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, vdadali@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1404-9396>

Ермаков Алексей Игоревич – врач клинической лабораторной диагностики, ЦКДЛ, СЗГМУ им. И.И. Мечникова; аспирант, кафедра лабораторной медицины и генетики, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, aleksei.ermakov@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3435-5881>

Кухарчик Галина Александровна – д-р мед. наук, декан лечебного факультета, НМИЦ им. В.А. Алмазова; профессор, кафедра факультетской терапии, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, kukharchik_ga@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-84-80-9162>

(✉) **Лобанова Ольга Алексеевна**, agaf3@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.02.2020;
одобрена после рецензирования 25.03.2021;
принята к публикации 25.05.2021