

внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Зозина Владлена Игоревна, 1993 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила Государственный Университет Медицины и Фармации имени Николае Тестемицану в 2016 году по специальности «Фармация».

В 2016 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Отчислена из аспирантуры в 2019 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1425/Ао от 30.03.2022 выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2021 года работает в должности специалиста по надзору за качеством и безопасностью медицинских изделий в обществе с ограниченной ответственностью "Коулмэн Сервисиз Плюс", г. Москва по настоящее время.

Научный руководитель:

Кондратенко Светлана Николаевна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный консультант:

Кукес Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних

болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка методики количественного определения и ВЭЖХ-анализ убихинола и убихинона в плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при назначении отечественного лекарственного средства Кудесан®», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, объединенную общей идеей, которой присущи признаки внутреннего смыслового единства и которая полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Коэнзим Q10 является антиоксидантом эндогенного происхождения, который существует в организме и в окисленной форме (убихинон), и в восстановленной форме (убихинол), выполняет такие важные функции, как: окислительное фосфорилирование, защита плазматической мембраны от перекисного окисления, предотвращение окисления белков, липидов и ДНК. CoQ10 является основным липофильным переносчиком электронов в дыхательной цепи, принимающем участие в переносе электронов от NADH-дегидрогеназного комплекса и сукцинатдегидрогеназного комплекса к цитохром-bc1-комплексу, и участвующим, таким образом, в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ). Антиоксидантное действие коэнзима Q10 обусловлено, в основном, восстановленной формой: убихинолом.

Согласно литературным данным, было разработано множество методик

количественного анализа CoQ10 в плазме крови, однако, большая часть из которых не селективна и не специфична, то есть, с помощью данных методик можно идентифицировать только общий CoQ10, не определяя отдельно убихинон и убихинол. В других исследованиях не исключена ошибка из-за неверных ассоциации убихинона с общим CoQ10. В связи с этим, разработка методики определения убихинона и убихинола, представленная в диссертационной работе Зозиной В.И., является актуальной.

В доступной литературе были изучены концентрации убихинола, убихинона, общего CoQ10 и определен его редокс-статус у здоровых добровольцев. Однако, концентрации убихинола, убихинона, общего CoQ10 и его редокс-статус у больных различными патологиями, принимающих лекарственные средства различного фармакологического действия, остаются не до конца изученными. Так как CoQ10 является основным компонентом в цепи переноса электронов и участвует в синтезе АТФ, большой интерес представляет изучение влияния лекарственных средств на его эндогенную концентрацию. Учитывая тот факт, что одним из основных механизмов патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний является окислительный стресс и сопутствующие ему метаболические изменения в миокарде, а коэнзим Q10 является одним из центральных факторов антиоксидантной системы организма, диссертационная работа Зозиной В.И. по изучению динамики изменений плазменной концентрации коэнзима Q10, а также его редокс-статуса у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (0-I и II-III ФК ХСН по NYHA) принимающих препараты из различных фармакологических групп, а также, препарат коэнзима Q10, Кудесан[®] является актуальной.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Зозиной В.И. принадлежит основная роль в постановке целей и задач исследования, поиске и анализе источников литературы, разработке схемы проведения исследования, проведении исследования и валидации разработанных методик. Вклад автора является определяющим в отборе

фармакологических групп лекарственных средств, для последующего изучения их влияния на плазменную концентрацию убихинона, убихинола, общего CoQ10 и его редокс-статуса, в статистической обработке полученных данных, подготовке публикаций, и практическом внедрении основных результатов диссертации.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки, применением сертифицированного оборудования и современных методов исследования: высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детектированием. Полученные результаты были проанализированы при помощи методов параметрической и непараметрической статистики с использованием t-теста Стьюдента, теста Манна-Уитни, а также однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. В работе проанализирован достаточный объем литературных источников отечественных и зарубежных авторов. Первичная документация прошла экспертизу на достоверность. Разработанные методики высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим масс-спектрометрическими детектированием соответствуют установленным критериям приемлемости валидационных параметров.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Разработаны методики количественного определения общего CoQ10 методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием, а также убихинона, убихинола и общего коэнзима Q10 в плазме крови пациентов при помощи ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием впервые изучены эндогенные плазменные концентрации убихинола и убихинона, определен редокс-статус коэнзима Q10 у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Впервые определены концентрации убихинола, убихинона, общего коэнзима Q10 и его

редокс-статус в плазме крови больных 0-I функциональным классом хронической сердечной недостаточности, принимающих в составе стандартной терапии Кудесан®. Впервые оценено влияние антиоксиданта этоксидола в составе стандартной терапии на эндогенную плазменную концентрацию убихинола, убихинона, общего CoQ10 и его редокс-статус у больных II-III функциональным классом хронической сердечной недостаточности. Уточнено влияние аторвастатина (статины) и амлодипина (блокатора Ca каналов) на концентрацию убихинола, убихинона, общего CoQ10 и его редокс-статус в плазме крови больных II-III функциональным классом хронической сердечной недостаточности.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, представляют несомненную практическую значимость и указывают на влияние изученных лекарственных препаратов на концентрации убихинона, убихинола и общего CoQ10, а также свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения влияния различных лекарственных средств на плазменные концентрации убихинона, убихинола, общего CoQ10 и его редокс-статуса.

Кроме того, в ходе исследования обосновано дополнительное назначение лекарственного средства Кудесан®, статистически значимо повышающего концентрации убихинола, общего CoQ10 и его редокс-статус у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и 0-I функциональным классом хронической сердечной недостаточности.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в разработке новой, простой, селективной методики определения убихинона, убихинола и общего CoQ10 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, которая может была использована для изучения данных параметров у больных сердечно-сосудистыми патологиями. Также, при помощи разработанной методики было изучено влияние различных препаратов, включая антиоксидант Этоксидол и Кудесан®, на

эндогенные концентрации убихинона, убихинола и общего CoQ10. Согласно полученным результатам, были даны практические рекомендации, которые могут применяться при оценке эффективности проводимой терапии и для определения тяжести окислительного стресса у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Разработанные методики количественного определения убихинона, убихинола и коэнзима Q10 внедрены в рабочую практику лаборатории №51 Фармакологии и фармацевтической разработки ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России».

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Разработка методики количественного определения и ВЭЖХ-анализ убихинола и убихинона в плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при назначении отечественного лекарственного средства Кудесан[®]» (исполнитель – Зозина Владлена Игоревна.). Выписка из протокола № 14-22 от 07.07.2022.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Основные научные положения диссертационной работы соответствуют паспортам специальностей 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, из них 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 7 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed,

Chemical abstracts, 1 иная публикация по результатам исследования, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежная конференция).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) Зозина В.И. Современные методы анализа окисленного и восстановленного коэнзима Q10 в биоматериале (обзор)/ В.И. Зозина, О.А. Горошко, Л.М. Красных, В.Г. Кукес //Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №1. – С.84-88.

2) Зозина В.И. Влияние сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний на концентрацию коэнзима Q10 в плазме крови/ В.И. Зозина, Е.С. Мельников, Л.М. Красных [и др.]//Сеченовский вестник. – 2019. – Т.10. – №1. – С.16-21.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed:

1) Zozina V.I. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem/ V.I. Zozina, S. Covantsev, O.A. Goroshko [et al.]//Current Cardiology Reviews. – 2018. – Vol.14. – №3. – P.164-174. DOI: 10.2174/1573403X14666180416115428.

2) Zozina V.I. Analytical Method Development for Coq10 Determination in uman Plasma Using HPLC-UV and HPLC/MS/MS/ V.I. Zozina, E.S. Melnikov, O.A. Goroshko [et al.]//Current Pharmaceutical Analysis. – 2019. – Vol.15. – №7. – P.795-807. DOI: 10.2174/1573412915666190328215854.

3) Зозина В.И. Сравнение методик количественного определения CoQ 10 в плазме крови/ В.И. Зозина, Е.С. Мельников, Л.М. Красных [и др.]//Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2019. – №5. – С.10-15.

4) Zozina V. The particulars of certain drugs' effect on the endogenous coenzyme Q10 plasma level in patients with cardiovascular diseases/ E. Shikh, V. Zozina, S. Kondratenko, [et al.]//Drug Metab Pers Ther. – 2020. – Vol.35. – №2. DOI:

10.1515/dmpt-2020-0106.

5) Zozina V.I. The Mechanism of Action of Ethoxidol on Oxidative Stress Indices in Heart Failure and Hypotension/ V.G. Kukes, Kukes V.G., O.K. Parfenova, B.K. Romanov A.B. Prokofiev, E.V. Parfenova, N.G.Sidorov N.G., A.A. Gazdanova, L.I. Pavlova, V.Z. Zozina [et al.] // *Sovremennye tehnologii v medicine*. – 2020. – Vol.12. – №2. – P.67-72. DOI: 10.17691/stm2020.12.2.08.

6) Zozina V. I. Coenzyme Q10 in COPD: An Unexplored Opportunity?/ V.I.Zozina, S. Covantev, V.G. Kukes, A. Corlateanu// *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021. – Vol. 18. - №1. – P.114-122. DOI: 10.1080/15412555.2020.1849084.

7) Zozina V.I. Quantitative Determination of Ubiquinone and Ubiquinol in Blood Plasma by HPLC with Mass-Spectrometric Detection / L.M. Krasnykh, V.I. Zozina, E.S. Melnikov [et al.]// *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2022. – Vol.56. – P.994-998.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Зозина В.И. Значение редокс-статуса коэнзима Q10 как биомаркера окислительного стресса/ О.А. Горошко, Л.М. Красных, В.Г. Кукес, В.И. Зозина // *Ведомости НЦЭСМП*. – 2019. – №3. – С.146-151.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Зозина В.И. Разработка методики количественного определения коэнзима Q10 в плазме крови, позволяющая оценивать безопасность приема статинов// IX Конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (19-20 апреля 2018, Москва). – Т.1. – С.158-160.

2) Зозина В. И. Определение убихинона и убихинола в плазме крови человека при помощи ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС/МС/ В.И. Зозина, Е.С. Мельников, В.Г. Кукес// Сборник тезисов XXVI Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство», 8-11 апреля 2019, Москва. – С.114.

3) Zozina V.I. Redox state of CoQ10 in patients with cardiovascular diseases/ V.I. Zozina, L.M. Krasnykh, V.G. Kukes// Scientific research of the SCO countries:synergy and integration 上合组织国家的科学研究:协同和一体化, 29 апреля 2019, Пекин. – С.62-67.

4) Зозина В.И. Количественное определение CoQ10 в крови больных с сердечно-сосудистыми и бронхолегочными патологиями//Ежегодный Всероссийский конгресс, посвященный вопросам клинической фармакологии с позиции основоположника академика Вотчала Б.Е. (5 июня 2019, Москва).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Зозиной Владлены Игоревны «Разработка методики количественного определения и ВЭЖХ-анализ убихинола и убихинона в плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при назначении отечественного лекарственного средства Кудесан®» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на расширенном заседании кафедр клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института Фармации имени

А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 42 чел.

Результаты голосования: «за» – 42 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 3 от 11 октября 2022 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
Института клинической медицины
имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Ших Е.В.