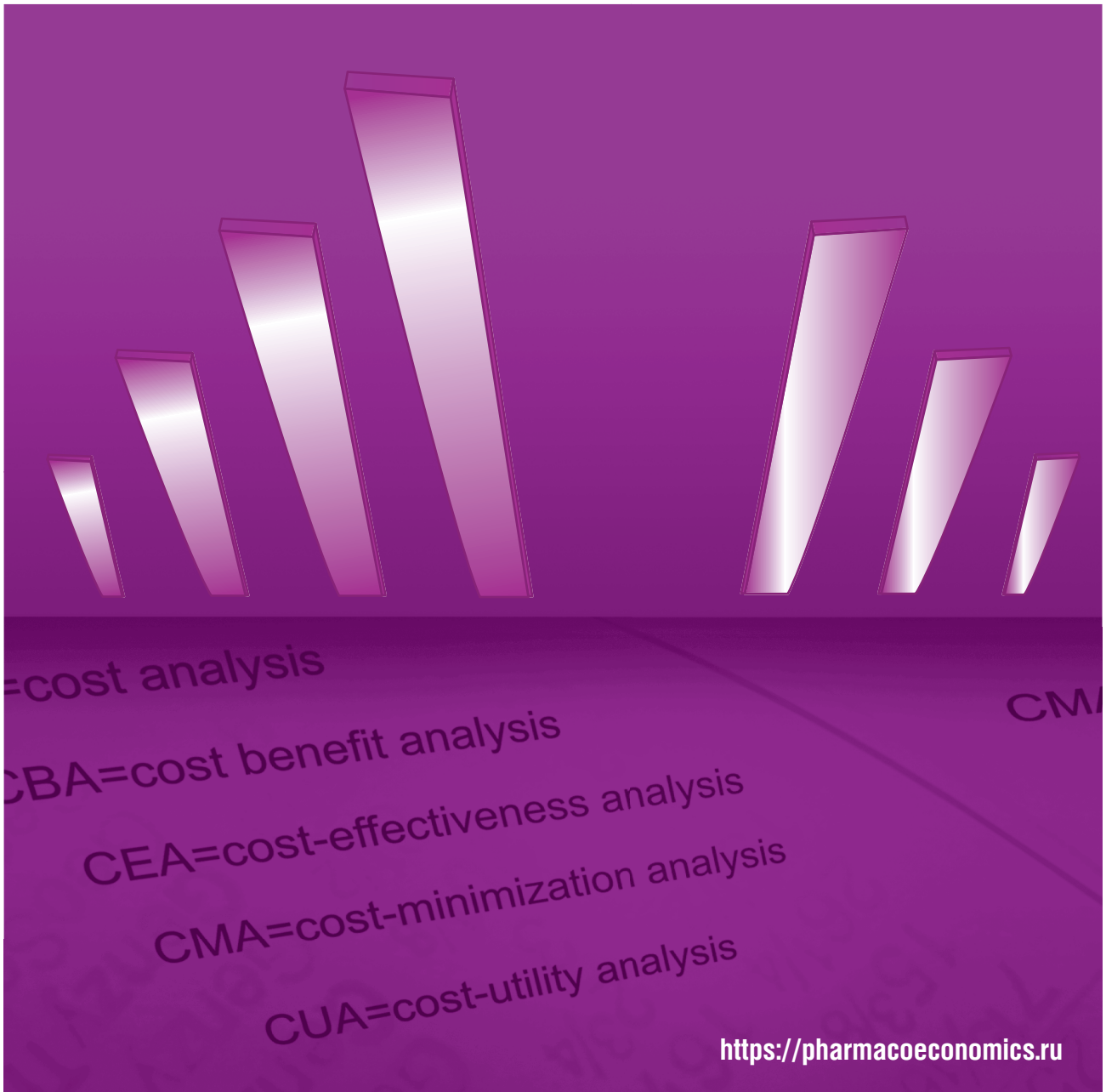


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об авторских правах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEkONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 2

№2

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.186>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Молекулярная фармакология коэнзима Q10 в контексте лечения гиперлипидемических состояний

Громова О.А., Торшин И.Ю.

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 211933, Россия)

Для контактов: Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Терапия гиперлипидемии посредством синтетических статиновых препаратов характеризуется рядом побочных эффектов. В частности, статин-зависимая миопатия возникает в результате ингибирования статинами процессов биосинтеза кофактора коэнзим Q10 (англ. coenzyme Q10, CoQ10), играющего центральную роль в цепях переноса электронов при синтезе аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях.

Цель: систематический анализ научной литературы по фармакологии коэнзима Q10 с акцентом на его воздействие на липидный профиль.

Материал и методы. В анализ включено 16 788 статей, найденных по запросу “coenzyme Q10 OR ubiquinone” в базе данных биомедицинских публикаций PubMed/MEDLINE. Используются методы топологического и метрического анализа больших данных, разрабатываемые в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлева.

Результаты. Установлен гораздо более широкий диапазон фармакологических эффектов CoQ10, чем просто поддержка биосинтеза АТФ. Коэнзим Q10 оказывает выраженное липидоснижающее, антиастеническое, противовоспалительное действие и может успешно использоваться в терапии астенических состояний, сердечно-сосудистой патологии (в т.ч. гиперлипидемии и миопатии, вызванной статинами), нарушений углеводного обмена (инсулинорезистентность) и множества неврологических заболеваний. Дотации CoQ10 на 50% снижают смертность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, улучшают гликемический контроль при инсулинорезистентности, функцию почек, полезны в терапии мигрени и нейродегенеративных патологий (болезнь Паркинсона и др.).

Заключение. Экспериментальные данные и доказательная база указывают на перспективность использования CoQ10 у пациентов с гиперлипидемией и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Гиперлипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, статины, коэнзим Q10, CoQ10, убихинон, системная биология, фармакоинформатика, Лактофлорене Холестерол.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 05.04.2023. В доработанном виде: 05.06.2023. Принята к печати: 26.06.2023. Опубликовано: 30.06.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Расчеты выполнены по государственному заданию № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ «Информатика и управление» РАН. В части анализа структур молекул коэнзимов и витаминов работа выполнена по гранту Российского научного фонда № 20-12-00175-п.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Громова О.А., Торшин И.Ю. Молекулярная фармакология коэнзима Q10 в контексте лечения гиперлипидемических состояний. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023; 16 (2): 345–357. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.186>.

Molecular pharmacology of coenzyme Q10 in the context of hyperlipidemic conditions

Gromova O.A., Torshin I.Yu.

Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 211933, Russia)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

SUMMARY

Background. Therapy of hyperlipidemia with synthetic statin drugs is characterized by a number of side effects. In particular, statin-dependent myopathy occurs as a result of statin inhibition of biosynthesis of cofactor coenzyme Q10 (CoQ10), which plays a central role in the electron transport chains during adenosine triphosphate (ATP) synthesis in mitochondria.

Objective: systematic analysis of scientific publications on CoQ10 pharmacology with an emphasis on its effect on the lipid profile.

Material and methods. The analysis included 16,788 articles found by “coenzyme Q10 OR ubiquinone” query in the PubMed/MEDLINE biomedical publications database. Topological and metric big data analysis methods were used developed in the scientific school of Academician of the Russian Academy of Sciences Yu.I. Zhuravlev.

Results. A much wider range of CoQ10 pharmacological effects was established than simply supporting ATP biosynthesis. Coenzyme Q10 exhibits pronounced lipid-lowering, anti-asthenic, and anti-inflammatory effects and can be successfully used in the treatment of asthenic conditions, cardiovascular pathology (including hyperlipidemia and statin-induced myopathy), carbohydrate metabolism disorders (insulin resistance), and diverse neurological diseases. CoQ10 supplements reduce mortality by 50% in patients with cardiovascular diseases, improve glycemic control in insulin resistance, kidney function, and are useful in the treatment of migraine and neurodegenerative pathologies (Parkinson’s disease, etc.).

Conclusion. Experimental data and evidence base indicate the potential of using CoQ10 in patients with hyperlipidemia and other cardiovascular system diseases.

KEYWORDS

Hyperlipidemia, cardiovascular diseases, statins, coenzyme Q10, CoQ10, ubiquinone, systems biology, pharmacoinformatics, Lactoflorene Cholesterol.

ARTICLE INFORMATION

Received: 05.04.2023. **Revision received:** 05.06.2023. **Accepted:** 26.06.2023. **Published:** 30.06.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

The calculations were carried out according to the state task No. 0063-2019-0003 “Mathematical methods of data analysis and prognosis” using the infrastructure of the Center for Collective Use “High-Performance Computing and Big Data”, Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences. Regarding the analysis of coenzyme and vitamin molecules structures the work was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 20-12-00175-p.

Authors’ contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Gromova O.A., Torshin I.Yu. Molecular pharmacology of coenzyme Q10 in the context of the treatment of hyperlipidemic conditions. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (2): 345–357 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.186>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Высокий уровень общего холестерина является одним из основных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Статины могут применяться не у всех пациентов, поскольку в результате их приема уровень креатинкиназы может повышаться в 10–40 раз при развитии рабдомиолиза. Тяжелые формы статин-индуцированной миопатии характеризуются выраженной фибромиалгией, мышечным некрозом и миоглобинурией, приводящей к почечной недостаточности и смерти [1].

Одним из наиболее перспективных направлений лечения гиперхолестеринемии является использование экстрактов красного риса и ферментированного красного риса (ЭФКР), которые содержат полифенолы, проантоцианидины и природные статины (не менее 13, в т.ч. монаколин К) [1]. Сравнительный хемореактивный анализ природных статинов (монаколины К, J, L) и синтетических статинов (аторвастатин, флувастатин) указывает на преимущества природных статинов [2]:

- дифференцированное накопление в тканях;
- отсутствие избыточной активации системы выделения ксенобиотиков;

– выраженное противовоспалительное, цитопротекторное и противоопухолевое действие.

Стандартизированные ЭФКР применяются у пациентов с низким и умеренным риском ССЗ, у которых не обнаруживаются липопротеины низкой плотности, отсутствуют показания к терапии статинами или имеется непереносимость статинов [3]. Их эффекты могут быть усилены синергидными микронутриентами. Например, никотинамид (ниацин, витамин PP) необходим для синтеза никотинамида аденина динуклеотида, который является коферментом белков, вовлеченных в синтез аденозинтрифосфата (АТФ) из жиров и углеводов. В систематическом анализе 70 417 публикаций по никотинамиду описаны вазопротекторные, противовоспалительные, антиатеросклеротические и кардиопротекторные эффекты никотинамида [4].

Весьма важный синергист ЭФКР – коэнзим Q10 (англ. coenzyme Q10, CoQ10), также известный как убихинон, витамин Q. Обеспеченность организма этим коэнзимом принципиально важна для функции митохондрий. В биохимии известны три состояния окисления CoQ10: полностью окисленное (убихинон), полуокисленное (убисемихинон) и полностью восстановленное (убихинол) [5]. Способность CoQ10 действовать как донор-акцептор и переносчик

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Терапия гиперлипидемии посредством синтетических статиновых препаратов характеризуется рядом побочных эффектов (статин-зависимая миопатия и др.)
- ▶ Перспективна терапия гиперхолестеринемии с использованием нутриентных средств (полиненасыщенных жирных кислот омега-3, витаминов группы В, экстрактов красного риса, содержащих полифенолы и природные статины монаколины)
- ▶ Недостаточность коэнзима Q10 (CoQ10) связана с митохондриальными заболеваниями и возникает, в частности, в результате воздействия синтетических статинов на метаболизм мевалоната

Что нового дает статья?

- ▶ Систематизация массива публикаций по CoQ10 продемонстрировала его липидоснижающие, антиастенические, противовоспалительные эффекты
- ▶ Показано, что дотации CoQ10 снижают смертность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, улучшают гликемический контроль при инсулинорезистентности и функцию почек
- ▶ Отмечено, что CoQ10 опосредует экспрессию генов, участвующих в воспалении

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Совместный прием CoQ10 со статинами позволяет снизить риск поражений печени и развития статин-зависимой миопатии
- ▶ Перспективно использовать CoQ10 при лечении гиперлипидемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью
- ▶ CoQ10 может быть полезен и при лечении других, нестатиновых видов фибромиалгии (например, идиопатической ювенильной фибромиалгии)

Highlights**What is already known about the subject?**

- ▶ Therapy of hyperlipidemia with synthetic statin drugs is characterized by a number of side effects (statin-dependent myopathy, etc.)
- ▶ Therapy for hypercholesterolemia using nutrient agents (omega-3 polyunsaturated fatty acids, B vitamins, red rice extracts containing polyphenols and natural statins monacolins) is promising
- ▶ Deficiency of coenzyme Q10 (CoQ10) is associated with mitochondrial diseases and occurs, in particular, as a result of using synthetic statins due to changes in mevalonate metabolism

What are the new findings?

- ▶ Systematization of the array of publications on CoQ10 indicated its lipid-lowering, anti-asthenic, and anti-inflammatory effects
- ▶ It was shown that CoQ10 supplementation reduced mortality in patients with cardiovascular diseases, improved glycemic control in insulin resistance and kidney function
- ▶ It was noted that CoQ10 mediated expression of genes involved in inflammation

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Co-administration of CoQ10 with statins can reduce the risk of liver damage and the development of statin-dependent myopathy
- ▶ It is promising to use CoQ10 in the treatment of hyperlipidemia in patients with chronic heart failure, arterial hypertension, and insulin resistance
- ▶ CoQ10 may also be useful in the treatment of other nonstatin types of fibromyalgia (eg., idiopathic juvenile fibromyalgia)

электронов при окислительно-восстановительных процессах обуславливает центральную роль CoQ10 в цепи переноса электронов от ферментов с железосерными кластерами [6].

Недостаточность CoQ10 в организме связана с митохондриальными заболеваниями, возрастным окислительным стрессом, канцерогенезом, побочными эффектами статинов, ССЗ и нейродегенеративными расстройствами, диабетом, фибромиалгией [7] и бесплодием у мужчин [8]. Статиновые препараты (особенно синтетические) блокируют выработку промежуточного соединения мевалоната (биохимический путь, ведущий к выработке CoQ10), истощают депо CoQ10 в мышцах, приводя к фибромиалгии и судорогам.

Цель – систематический анализ научной литературы по фармакологии CoQ10 с акцентом на его воздействие на липидный профиль.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

По запросу “coenzyme Q10 OR ubiquinone” в базе данных биомедицинских публикаций PubMed/MEDLINE было найдено 16 788 статей.

Систематический анализ / Systematic analysis

Проведен систематический компьютеризованный анализ массива публикаций с целью изучения основных фармакологических свойств CoQ10 с акцентом на его воздействие на липидный профиль. Анализ литературы выполнен с использованием современных методов топологического и метрического анализа больших данных, разрабатываемых в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлева [9–11].

В ходе систематического анализа выделено 129 информативных биомедицинских терминов, отличающих исследования по

фармакологии CoQ10 от публикаций в контрольной выборке. В качестве контрольной выборки использовали 28 308 статей, найденных по запросу “((Humans [MeSH Terms] OR Animals [MeSH Terms]) AND (Phospholipids/chemistry [MeSH Terms])) OR (RNA, Ribosomal, 16S/genetics [MeSH Terms] AND Bacterial Typing Techniques [MeSH Terms] AND Phylogeny [MeSH Terms])”.

Выбор перечисленных выше ключевых слов для формирования контрольной группы был сделан на основе наиболее часто встречающихся терминов в выборке публикаций по CoQ10, которые не имеют отношения к фармакологии CoQ10. Аннотация терминов с помощью референсных таблиц позволила рубрицировать тексты исследований по соответствующим молекулярно-биологическим процессам согласно международной номенклатуре Gene Ontology (GO) и построить терминологическую карту молекулярно-физиологического действия CoQ10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION**Фармакологические эффекты CoQ10 / CoQ10 pharmacological effects**

Наиболее информативные ключевые слова, описывающие фармакологию CoQ10, на метрической карте сгруппированы в четыре кластера, включающие последствия дефицита Q10 (кластер 1), аномалии развития (кластер 2), неврологические нарушения (кластер 3) и дисфункцию миокарда и других мышц (кластер 4) (рис. 1).

В кластер 1 сгруппированы термины из публикаций, в которых изучались последствия сниженной обеспеченности CoQ10. Поскольку в наибольшем количестве CoQ10 и его производные представлены именно в митохондриях, недостаточная обеспечен-

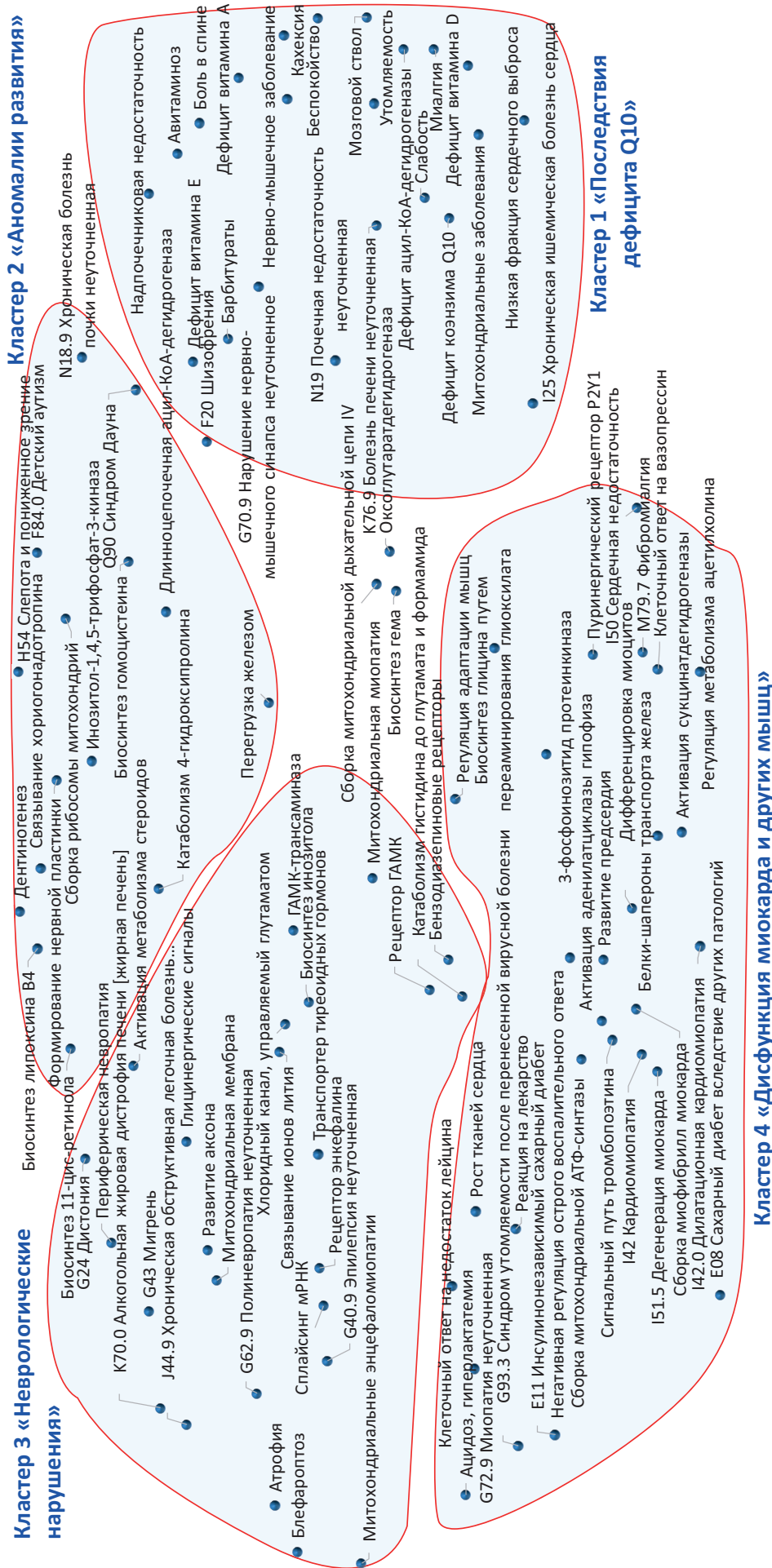


Рисунок 1. Метрическая карта наиболее информативных терминов, описывающих фармакологические эффекты CoQ10. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместности встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов). АТФ – аденозинтрифосфат; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; КоА – коэнзим А

Figure 1. Metric map of the most informative terms describing the pharmacological effects of CoQ10. The distance between the points corresponding to the terms is inversely proportional to the joint occurrence of terms in the studied sample of publications (the closer two arbitrary points are, the more often the joint use of the two corresponding terms occurs)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ность организма CoQ10 неизбежно связана с митохондриальными заболеваниями и соответствующей симптоматикой (утомляемость, надпочечниковая недостаточность, низкая фракция сердечного выброса, нервно-мышечные заболевания, миалгия, боль в спине, кахексия, беспокойство). Дефицит «митохондриального» микронутриента CoQ10 ассоциирован с нарушениями обмена и других микронутриентов (авитаминозы и дефициты жирорастворимых витаминов E, A, D3), что способствует развитию различных хронических патологий (I25 Хроническая ишемическая болезнь сердца, N19 Почечная недостаточность неуточненная, G70.9 Нарушение нервно-мышечного синапса неуточненное, K76.9 Болезнь печени неуточненная, F20 Шизофрения). И наоборот, дотации CoQ10 снижают смертность от ССЗ, улучшают гликемический контроль, поддерживают функцию почек у пациентов с хроническим заболеванием почек и уменьшают воспаление печени при неалкогольной жировой болезни печени [12].

В кластер 2 входят термины, описывающие молекулярно-биологические аспекты дефицита CoQ10, которые включают не только дисфункцию митохондрий (GO:1990613 Митохондриальная мембрана, GO:1902775 Сборка рибосомы митохондрий), но и нарушения метаболизма аминокислот (GO:0019470 Катаболизм 4-гидроксипролина, GO:0071268 Биосинтез гомоцистеина), стероидов (GO:0045940 Активация метаболизма стероидов), ретиноидов (GO:0052885 Биосинтез 11-цис-ретинола), гормонов (GO:0038106 Связывание хорионадотропина), жирных кислот (GO:0004466 Длинноцепочечная ацил-КоА-дегидрогеназа, GO:2001306 Биосинтез липоксина В4), инозитолфосфатов (GO:0008440 Инозитол-1,4,5-трифосфат-3-киназа). Эти нарушения связаны с аномалиями роста тканей и органов (GO:0090017 Формирование нервной пластинки, GO:0097187 Дентиногенез), что может способствовать развитию различных патологий (перегрузка железом, H54 Слепота и пониженное зрение, Q90 Синдром Дауна, F84.0 Детский аутизм).

Существенная группа исследований CoQ10 связана с изучением молекулярно-биологических и клинических аспектов неврологических последствий дефицита CoQ10 (кластер 3), включающих нарушения обмена аминокислотных нейротрансмиттеров: гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (GO:0008503 Бензодиазепиновые рецепторы, GO:0003867 ГАМК трансминаза, GO:0016917 Рецептор ГАМК), глутамата (GO:0019556 Катаболизм гистидина до глутамата и формамида, GO:0008068 Хлоридный канал, управляемый глутаматом), глицина (GO:0060012 Глицинергические сигналы) и других факторов, участвующих в росте и восстановлении нервной ткани (GO:0061564 Развитие аксона, GO:0006021 Биосинтез инозитола, GO:0031403 Связывание ионов лития, GO:0038046 Рецептор энкефалина, GO:0070054 Сплайсинг мРНК, GO:0015349 Транспорт тиреоидных гормонов). Как результат, дефицит CoQ10 сопровождается рядом невромышечных патологий (периферическая невропатия, митохондриальная миопатия, митохондриальные энцефаломиопатии, G62.9 Полиневропатия неуточненная, G24 Дистония, G43 Мигрень, G40.9 Эпилепсия неуточненная).

Действительно, дотации CoQ10 полезны при лечении некоторых неврологических заболеваний, таких как мигрень, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксия Фридрейха, рассеянный склероз [13], аутизм, эпилепсия, депрессия и биполярное расстройство (которые также связаны с митохондриальными нарушениями) [14].

Поскольку мышцы являются одной из самых энергоемких тканей, то недостаточная обеспеченность CoQ10 обязательно вызывает нарушения мышечной функции (кластер 4). CoQ10 важен для процессов роста всех видов мышечной ткани (GO:0010830 Дифференцировка миоцитов, GO:0014876 Регуляция адаптации

мышц, GO:1904117 Клеточный ответ на вазопрессин), в т.ч. миокарда (GO:0003230 Развитие предсердия, GO:0055004 Сборка миофибрилл миокарда, GO:0060419 Рост тканей сердца). Поэтому дефицит CoQ10 неизбежно приводит к дисфункции скелетной мускулатуры (M79.7 Фибромиалгия, G72.9 Миопатия неуточненная, G93.3 Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни; ацидоз, гиперлактатемия) и сердечной мускулатуры (I42 Кардиомиопатия, I42.0 Дилатационная кардиомиопатия, I51.5 Дегенерация миокарда, I50 Сердечная недостаточность). Дефицит CoQ10 тесно связан с кардиометаболическими нарушениями, включая гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), артериальную гипертензию (АГ), вирусный миокардит, кардиомиопатии, дислипидемию, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром. Тяжесть ХСН коррелирует с серьезностью дефицита CoQ10, который стабилизирует кальций-зависимые ионные каналы миокарда и важен для усиления биосинтеза АТФ [15].

Механизмы воздействия дефицита CoQ10 на патофизиологию этих заболеваний связаны как с функцией митохондрий (GO:0033615 Сборка митохондриальной АТФ-синтазы, GO:1904231 Активация сукцинат дегидрогеназы, GO:0019265 Биосинтез глицина путем переаминирования глиоксилата), так и со специфическими сигнальными путями (GO:0060408 Регуляция метаболизма ацетилхолина, GO:0031812 Пуринергический рецептор P2Y1, GO:0016521 Активация аденилатциклазы гипофиза, GO:0038163 Сигнальный путь тромбозина, GO:0004676 3-фосфоинозитид протеинкиназа, GO:0002878 Негативная регуляция острого воспалительного ответа). Дефицит CoQ10 также приводит к нарушениям углеводного метаболизма (E11 Инсулинонезависимый сахарный диабет, E08 Сахарный диабет вследствие других патологий). Помимо своей роли в митохондриальном окислительном фосфорилировании CoQ10 служит жирорастворимым антиоксидантом, играет важную роль в метаболизме жирных кислот, пиримидинов и лизосом и непосредственно опосредует экспрессию генов, участвующих в воспалении [16].

Следует также отметить, что в протеоме человека известны 192 белка, которые так или иначе вовлечены в метаболизм коэнзима Q10. Анализ молекулярных свойств этих белков, в т.ч. метаболических мишеней CoQ10 в митохондриях [17], позволил бы существенно расширить понимание молекулярных ролей CoQ10. Однако такой анализ выходит за рамки настоящего исследования.

В целом коэнзим Q10 проявляет выраженные липидоснижающие, антиастенические, противовоспалительные эффекты. Он может успешно использоваться в терапии астенических состояний, ССЗ (в т.ч. гиперлипидемии и миопатии, вызванной статинами), нарушений углеводного обмена (инсулинорезистентность) и широкого круга неврологических заболеваний. В настоящей статье сделан акцент на применение CoQ10 в терапии сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом.

Недостаточность, фармакокинетика и фармакодинамика CoQ10 / CoQ10 insufficiency, pharmacokinetics and pharmacodynamics

Существует два основных пути формирования недостаточности/дефицита CoQ10: снижение биосинтеза и повышенный расход CoQ10 организмом. Биосинтез в организме – основной источник CoQ10. Для него требуется активность как минимум 12 генов, и мутации в любом из них вызывают дефицит CoQ10. На уровне CoQ10 также могут влиять и другие генетические дефекты (мутации митохондриальной ДНК, генов *ETFDFH*, *APTX*, *FXN* и *BRAF*, генов, которые не имеют прямого отношения к биосинтезу CoQ10).

Некоторые из них (например, мутации гена *COQ6*) могут вызвать серьезные заболевания, такие как стероид-резистентный нефротический синдром с нейросенсорной глухотой. К дефициту CoQ10 также приводит прием синтетических статиновых препаратов [18].

Хотя концентрацию CoQ10 можно измерить в плазме крови, эти измерения отражают потребление пищи, а не состояние тканей. В настоящее время наиболее информативно измерять уровни CoQ10 в культивируемых фибробластах кожи, биоптатах мышц и мононуклеарных клетках крови. Важно отметить, что миотоксичность статинов связана с нарушением биосинтеза CoQ [19].

Как вещество CoQ10 малорастворим в воде, и механизм его всасывания аналогичен всасыванию липидов (т.е. включает эмульгацию и образование мицелл, необходимых для всасывания липофильных веществ, под воздействием ферментов поджелудочной железы и желчных кислот) [20]. Прием пищи, особенно жирной, стимулирует секрецию желчи, что значительно увеличивает абсорбцию CoQ10. Поэтому экзогенный CoQ10 лучше всего всасывается во время еды: концентрация CoQ10 в сыворотке при приеме пищи выше, чем при приеме натощак [21].

Пик концентрации CoQ10 в плазме крови наблюдается через 2–6 ч после перорального приема. Может возникать и второй пик (через 24 ч после приема) вследствие энтерогепатической рециркуляции и перераспределения CoQ10 из печени в кровотоки [20]. Исследование CoQ10 с углеродной меткой ^{14}C на крысах показало, что через 2 ч после перорального приема большая часть изотопа накапливается в печени [22]. CoQ10 метаболизируется во всех тканях, а основным путем его выведения является экскреция с желчью. После отмены дотаций уровни CoQ10 в крови возвращаются к исходному состоянию в течение нескольких дней [23].

Кознзим Q10 в терапии астенических состояний / Coenzyme Q10 in the treatment of asthenic conditions

Поддерживая метаболизм митохондрий всех тканей, CoQ10 в существенной мере способствует синтезу АТФ и, следовательно, состоянию энергетического метаболизма клеток, в т.ч. мышечных. Обзор 16 клинических исследований эффектов дотаций CoQ10 на усталость (n=1316) подтвердил, что CoQ10 облегчает симптоматику усталости у здоровых добровольцев и пациентов с фибромиалгией, связанной со статинами астенией, рассеянным склерозом и тяжелыми формами ХСН [24].

Дотации CoQ10 (100 мг/сут) улучшали результаты выполнения комплекса лечебной физкультуры (оценка по максимальному потреблению кислорода (VO_2), упражнения 5 раз в неделю) у мужчин с ХСН (класс II–III по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (англ. New York Heart Association, NYHA), n=23, возраст 59±9 лет). Прием CoQ10 повышал пиковое VO_2 на 9%, эндотелий-зависимую дилатацию плечевой артерии – на 38%, а индекс систолического утолщения стенки снижался на 12%. При этом не было установлено наличие каких-либо побочных эффектов вследствие приема CoQ10 [25].

Дотации CoQ10 (300 мг/сут, 8 дней) при физической нагрузке (тест на велоэргометре у здоровых добровольцев, n=17) позволили достичь более высокой максимальной скорости, снизить субъективное ощущение усталости (измеренное по визуальной аналоговой шкале) и сократить длительность периода восстановления по сравнению с группой плацебо [26].

Метаанализ 13 рандомизированных исследований (n=1126) подтвердил дозозависимую эффективность дотаций CoQ10 для снижения субъективного чувства усталости у больных с синдромом хронической усталости, фибромиалгией, ХСН, ожирением, почечной недостаточностью и другими заболеваниями. По сравнению с плацебо у пациентов, принимавших CoQ10, отмечено статистически значимое снижение показателей утомляемости (балл по шкале Хеджеса –0,4; 95% доверительный интервал (ДИ) –0,64...–0,16; p=0,001). С более выраженным снижением утомляемости коррелировало увеличение суточной дозы CoQ10 (–0,17 балла на каждые 100 мг, p<0,001) и продолжительности лечения (–0,126 балла на каждый месяц, p=0,007). Среди 602 участников, принимавших CoQ10, был зарегистрирован только 1 случай побочного действия (со стороны желудочно-кишечного тракта) (рис. 2) [27].

CoQ10 способствует снижению симптоматики слабости, вызванной дисфункцией щитовидной железы. При гипертиреозе уровень CoQ10 в сыворотке крови значительно ниже, чем при эутиреозе [28]. У пациентов с гипертиреозом (n=20) выявлена обратная корреляция между уровнями тиреоидных гормонов и концентрацией CoQ10 в крови: более низкие уровни CoQ10 отмечены у больных с тиреотоксикозом. Прием CoQ10 (120 мг/сут, 1 нед) был эффективен в комплексной терапии застойной ХСН, вызванной тиреотоксикозом [29].

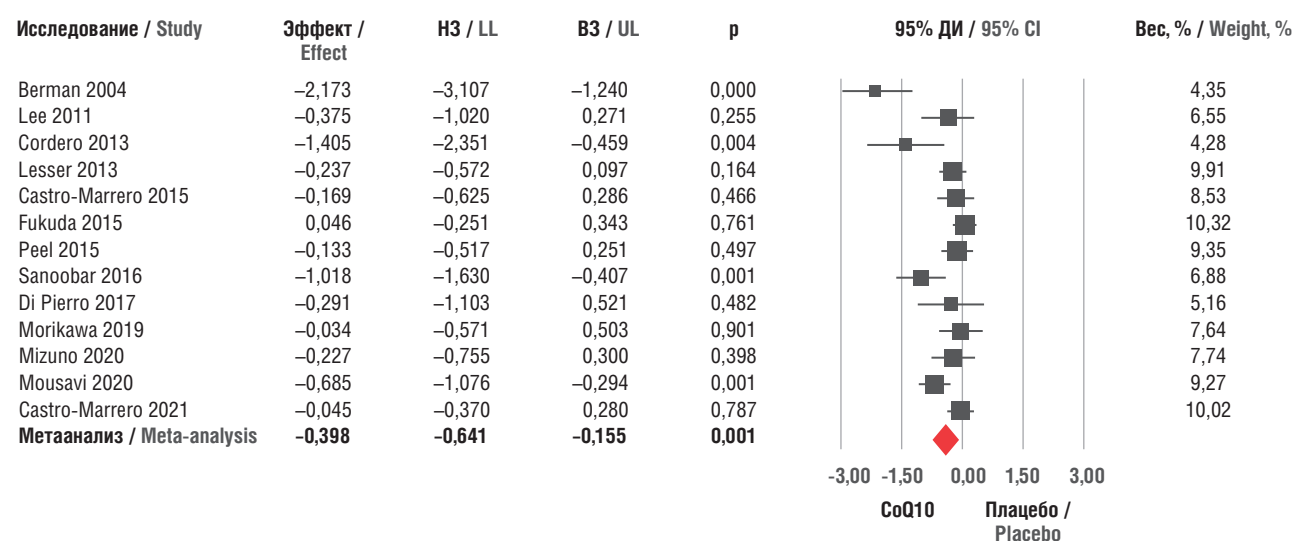


Рисунок 2. Метаанализ эффектов коэнзима Q10 (CoQ10) на усталость в сравнении с плацебо (по данным [27]).

НЗ – нижнее значение; ВЗ – верхнее значение; ДИ – доверительный интервал

Figure 2. Meta-analysis of the effects of coenzyme Q10 (CoQ10) on fatigue versus placebo (after [27]).

LL – lower limit; UL – upper limit; CI – confidence interval

Отметим, что комбинация CoQ10 и липоевой кислоты эффективна в терапии так называемого длительного COVID-19, характеризующегося хронической усталостью, миалгией, депрессией и нарушениями сна. В проспективном исследовании пациенты в дополнение к стандартной терапии получали CoQ10 и альфа-липоевую кислоту (n=116) либо только стандартную терапию (n=58). По шкале оценки усталости (англ. Fatigue Severity Scale, FSS) полное выздоровление было достигнуто у 62 (53,5%) пациентов в основной группе и только у 1 (3,5%) больного в группе контроля [30].

Кознзим Q10 в терапии сердечно-сосудистой патологии / Coenzyme Q10 in the treatment of cardiovascular pathology

Уровни CoQ10 в сыворотке крови достоверно ниже у пациентов со стабильной ИБС (n=83) по сравнению со здоровыми лицами (n=30) [31]. Поддерживая синтез АТФ в митохондриях кардиомиоцитов, CoQ10 способствует кардиопротекции при воздействии различных патогенов и токсинов. Например, прием CoQ10 (100 мг/сут внутривенно, 12 дней) защищал мышей от экспериментального миокардита, вызванного заражением мышей линии DBA/2 М-штаммом вируса энцефаломиокардита [32].

CoQ10 защищал от кардиотоксичности, вызванной доксорубицином у крыс линии Wistar. Как известно, доксорубицин – антрациклиновый антибиотик с высокой кардиотоксичностью. У крыс, получавших этот кардиотоксин, отмечена повышенная встречаемость дезорганизованных кардиомиоцитов с увеличенным интерстициальным пространством, вакуолизированной цитоплазмой и множественными пикнотическими ядрами небольшого размера, значительным увеличением экспрессии каспазы-3, соотношения экспрессии генов *BAX/BCL-2* и уровней малонового диальдегида (МДА). Введение CoQ10 привело к существенному улучшению гистопатологической картины, иммуноэкспрессии проапоптотической каспазы-3 и снижению соотношения экспрессии генов *BAX/BCL-2* (которое повышено при апоптозе) [33].

Антиоксидантные и противовоспалительные эффекты CoQ10 весьма важны в терапии ССЗ, включая ИБС, ХСН и АГ. Дотации CoQ10 (150 мг/сут, 12 нед) уменьшали уровни воспалительных маркеров интерлейкина 6 и МДА у пациентов с ИБС (n=40) [34]. CoQ10 снижал окислительный стресс и увеличивал активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы) у больных ИБС, прошедших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (n=43) [35]. Метаанализ 4 исследований (n=1139) подтвердил важность использования CoQ10 в лечении пациентов с ХСН. Снижение риска смерти от всех причин, связанное с терапией Q10, составило 36% (отношение шансов (ОШ) 0,64; 95% ДИ 0,48–0,87; p=0,004), риск сердечно-сосудистой смерти понизился на 55% (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,32–0,64; p=0,00001) [36].

Прием CoQ10 (300 мг/сут, 12 нед) значительно повышал активность антиоксидантных ферментов и уменьшал воспаление у пациентов с ИБС во время терапии статинами (n=51). В это исследование были включены больные, у которых с помощью катетеризации сердца был выявлен по крайней мере 50% стеноз одной из крупных коронарных артерий и которые получали статины не менее 1 мес. После приема CoQ10 уровни фактора некроза опухоли альфа были достоверно ниже (p=0,039), а уровни витамина Е (p=0,043) и активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) (p<0,05) достоверно повысились [37].

ИБС – один из патофизиологических факторов развития цереброваскулярной патологии. В эксперименте показано, что дотации CoQ10 (10 мг/кг, 4 нед) снижали ишемические повреждения мозга, вызванные кратковременной окклюзией средней мозговой

артерии у крысы с гипергликемией, индуцированной стрептозоцином. Предварительный прием CoQ10 значительно уменьшал балл неврологической дисфункции, объем инфаркта и число пикнотических клеток на фоне снижения экспрессии белка Fis1 и увеличения экспрессии белка Mfn2 в мозге (рис. 3) [38].

Поддерживая метаболизм жиров, CoQ10 способствует нормализации липидного профиля. Метаанализ 50 рандомизированных контролируемых исследований (n=2794) подтвердил, что прием CoQ10 в дозе 400–500 мг/сут положительно влияет на липидный профиль при гиперхолестеринемии, снижая уровни общего холестерина (–5,53 мг/дл; 95% ДИ –8,40...–2,66), липопротеинов низкой плотности (–3,03 мг/дл; 95% ДИ –5,25...–0,81), триглицеридов (–9,06 мг/дл; 95% ДИ –14,04...–4,08) и повышая уровень липопротеинов высокой плотности (+0,83 мг/дл; 95% ДИ 0,01–1,65). Анализ «доза – реакция» показал, что доза 400–500 мг/сут оптимальна для достижения максимального антигиперлипидемического эффекта (p<0,01) [39].

CoQ10 при пероральном приеме оказывает благоприятное действие при ХСН, ИБС, АГ и хорошо переносится пациентами. Продемонстрированы благоприятные эффекты CoQ10 на фракцию/объем выброса и на переносимость пациентами физических нагрузок [40]. Метаанализ 11 исследований (n=1573) показал, что применение CoQ10 у пациентов с ХСН по сравнению с плацебо снижало риск смерти от всех причин на 42% (отношение рисков (ОР) 0,58; 95% ДИ 0,35–0,95) и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,78) (рис. 4) [41].

Добавление дотаций CoQ10 *per os* (средняя доза 225 мг/сут, индивидуальные дозы корректировались в зависимости от клинического ответа и уровня CoQ10 в крови) к индивидуальным схемам приема антигипертензивных препаратов (АГП) у пациентов с АГ (n=109) показало достоверное улучшение функционального состояния. Прием CoQ10 в течение 1–6 мес приводил к снижению лекарственной нагрузки АГП: 51% больных прекратил прием от 1 до 3 АГП через 4,4 мес от начала приема CoQ10. Средний функциональный класс по NYHA улучшился (от 2,40 до 1,36, p<0,001). У 9,4% пациентов прием CoQ10 улучшил показатели эхокардиограммы [42].

Метаанализ 26 рандомизированных исследований продемонстрировал, что прием CoQ10 снижает систолическое артериальное давление (САД) (–4,77 мм рт. ст., 95% ДИ –6,57...–2,97) у пациентов с кардиометаболическими нарушениями (n=1831). Снижение САД сопровождалось повышением концентраций CoQ10 в крови на 1,62 мкг/мл (95% ДИ 1,26–1,97) по сравнению с контролем. Между приемом CoQ10 и уровнем САД установлено наличие U-образной зависимости с оптимальной дозой CoQ10 порядка 100–200 мг/сут [43].

Обзор 14 исследований по использованию CoQ10 в качестве адьювантной терапии ССЗ и гипертонии (n=1067) подтвердил, что дотации CoQ10 у пациентов с ХСН улучшают функциональные возможности сердца и способствуют уменьшению количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. CoQ10 оказал положительное количественное влияние на маркеры воспаления у больных ИБС. Гемодинамика миокарда улучшилась у пациентов, принимавших CoQ10 перед проведением кардиохирургических вмешательств [44].

Систематический обзор 26 исследований применения CoQ10 у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (n=2250) показал снижение смертности от всех причин на 32% (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,45–1,03). Фармакоэкономический анализ продемонстрировал высокую (95,2%) вероятность того, что пероральный прием CoQ10 является более рентабельным, чем медицинская помощь только по стандартам (рис. 5) [45].

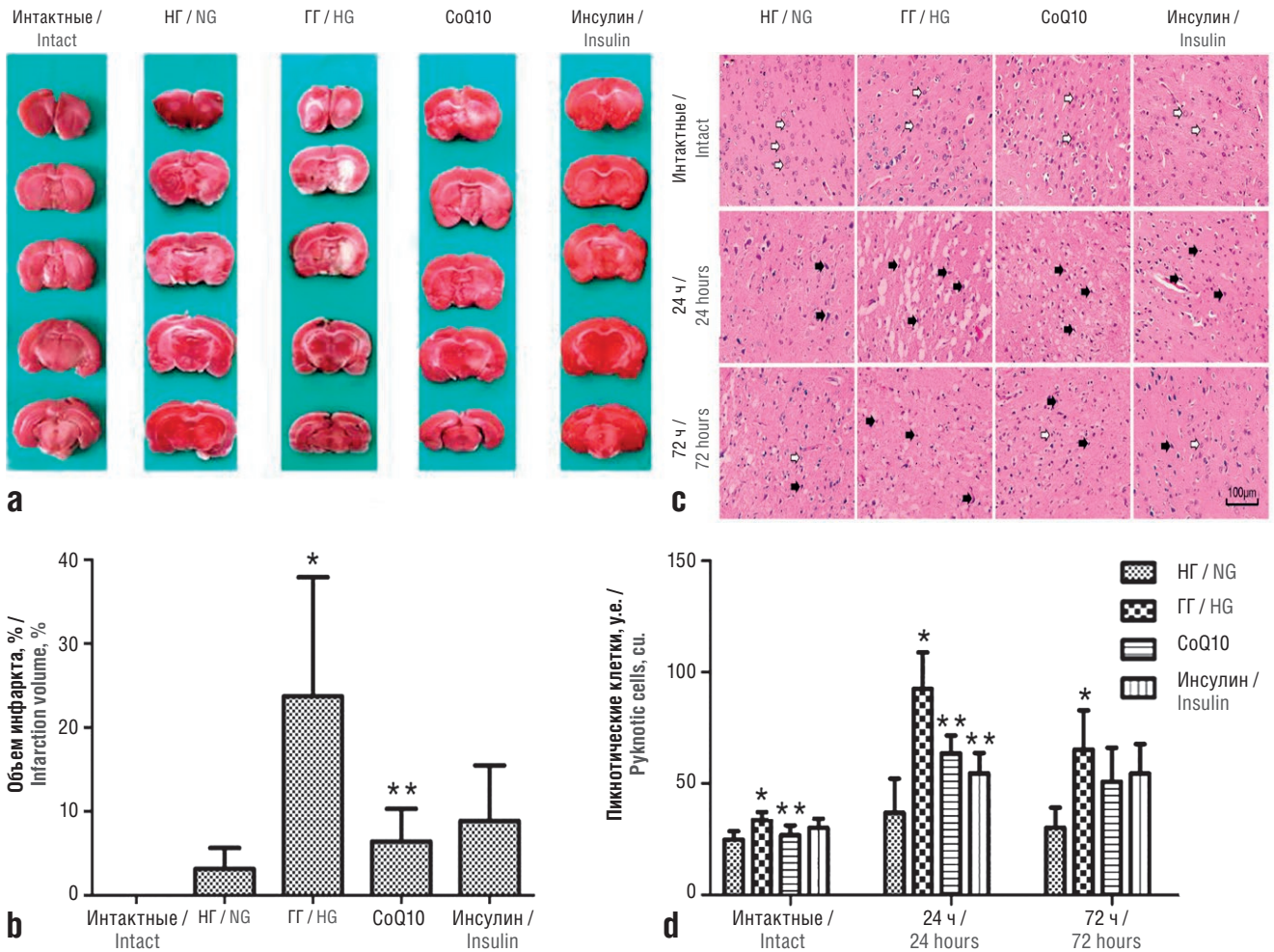


Рисунок 3. Объем инфаркта мозга через 24 ч после 30-минутной окклюзии средней мозговой артерии (оСМА) и реперфузии (по данным [38]): а – репрезентативные срезы, краситель ТТС, инфаркт (бледный цвет); б – объемы инфаркта (подсчет по Барграгу); в – репрезентативные микрофотографии коры головного мозга (отсутствие пикнотических клеток у интактных крыс; в группах нормогликемических (НГ) и гипергликемических (ГГ) крыс с оСМА, коэнзима Q10 (CoQ10) и инсулина – отек головного мозга, пикнотические нейроны (черные стрелки), выжившие нейроны (белые стрелки), масштабная линейка 100 мкм; д – подсчет пикнотических нейронов.

Figure 3. The volume of cerebral infarction 24 hours after 30-minute middle cerebral artery occlusion (MCAo) and reperfusion (after [38]): а – representative sections, TTC stain, infarction (pale); б – infarction volumes (Bargrag scoring); в – representative photomicrographs of the cerebral cortex (absence of pyknotic cells in intact rats; in groups of normoglycemic (NG) and hyperglycemic (HG) rats with MCAo, coenzyme Q10 (CoQ10), and insulin – cerebral edema, pyknotic neurons (black arrows), surviving neurons (white arrows)), scale bar 100 μm; д – pyknotic neuron count.

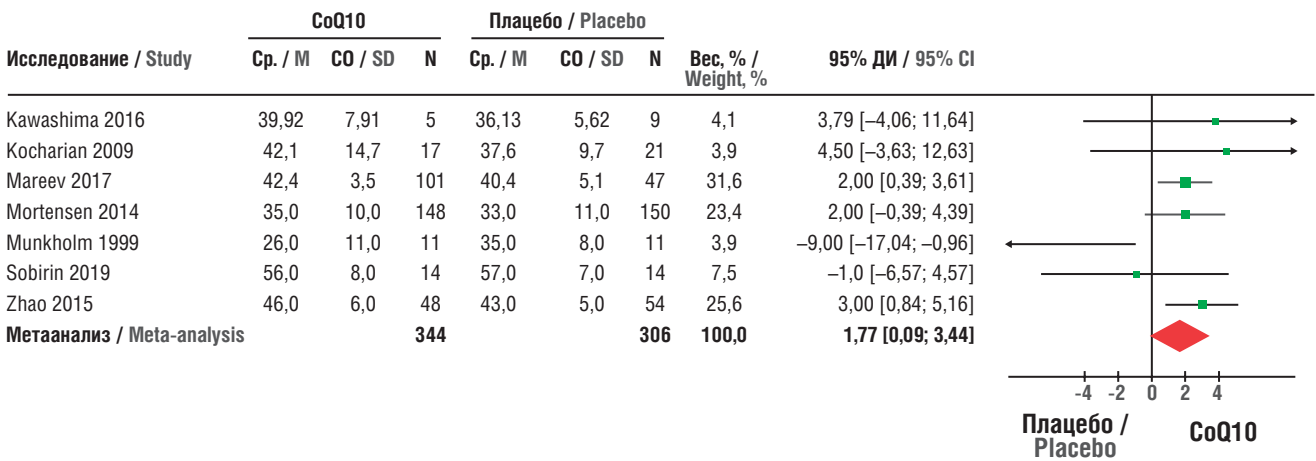


Рисунок 4. Сравнение показателей фракции выброса левого желудочка в группах коэнзима Q10 (CoQ10) и плацебо (по данным метаанализа [41]). Ср. – среднее значение; CO – стандартное отклонение; N – число пациентов; ДИ – доверительный интервал

Figure 4. Comparison of left ventricular ejection fraction in coenzyme Q10 (CoQ10) and placebo groups (after meta-analysis [41]). M – mean value; SD – standard deviation; N – number of patients; CI – confidence interval

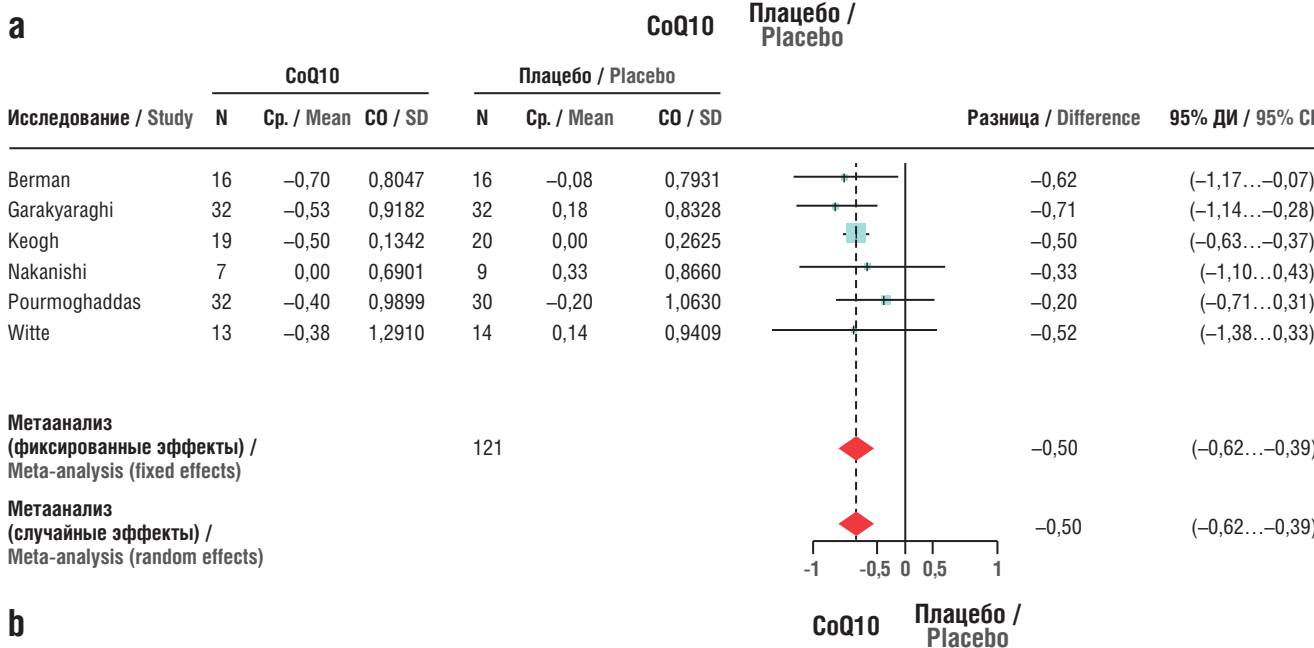
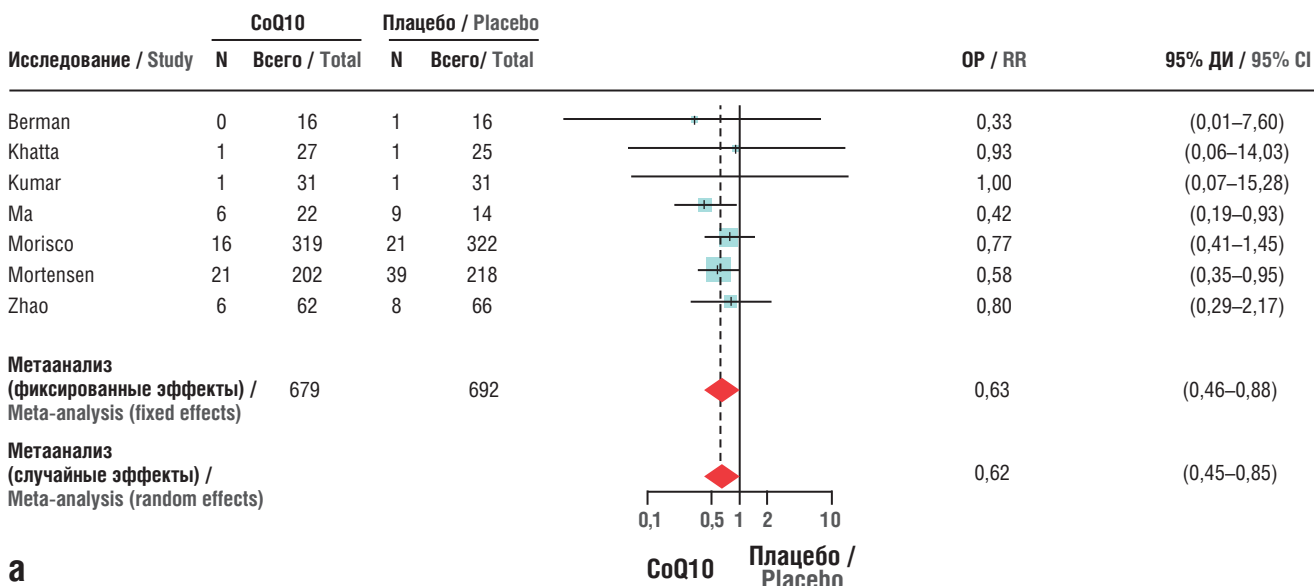


Рисунок 5. Эффекты дотаций коэнзима Q10 (СоQ10) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (по данным метаанализа [45]): а – смертность от всех причин; б – изменения класса ХСН (по шкале NYHA).

N – число пациентов; OP – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; Ср. – среднее значение; CO – стандартное отклонение

Figure 5. The effects of coenzyme Q10 (CoQ10) supplementation in patients with chronic heart failure (CHF) (after meta-analysis [45]):

a – all-cause mortality; b – changes in CHF class (according to NYHA scale).

N – number of patients; M – mean value; SD – standard deviation; RR – risk ratio; CI – confidence interval

По данным метаанализа, дотации СоQ10 у пациентов с ХСН приводят к повышению фракции выброса (+3,67%; 95% ДИ 1,60–5,74) и снижению функционального класса по шкале NYHA (–0,30; 95% ДИ –0,66–0,06). Анализ подгрупп показал значительное увеличение фракции выброса в перекрестных исследованиях, в исследованиях с продолжительностью лечения более 12 нед и при дозах СоQ10 более 100 мг/сут [46].

Кознзим Q10 в противодействии миопатии, вызванной статинами / Coenzyme Q10 in countering statin-induced myopathy

Наиболее опасным побочным эффектом статинов (ингибиторов гидроксигидрокси-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы) является их миотоксичность. Статины ингибируют выработку мевалоната (молекула-предшественник в биосинтезе холестерина и СоQ10), который имеет решающее значение для митохондриальной функции и обеспечения клеточных процессов энергией. Снижение уровней СоQ10 в мышечной ткани вызывает развитие статиновых

миопатий, ассоциированных с повреждениями митохондрий [47]. Истощение СоQ10 во время терапии статинами также приводит к субклинической кардиомиопатии, которая полностью компенсируется дотациями СоQ10 [48].

Метаанализ 12 рандомизированных исследований (n=575) подтвердил влияние СоQ10 на статин-индуцированную миопатию. Дотации СоQ10 уменьшали мышечную боль (–1,60; 95% ДИ –1,75...–1,44; p<0,001), слабость в мышцах (–2,28; 95% ДИ –2,79...–1,77; p=0,006), мышечные спазмы (–1,78; 95% ДИ –2,31...–1,24; p<0,001) и усталость мышц (–1,75; 95% ДИ –2,31...–1,19; p<0,001) (рис. 6) [49].

Отметим, что СоQ10 полезен и при других, нестатиновых видах фибромиалгии. Дотации СоQ10 (в форме убихинола-10, 100 мг/сут, 12 нед) у больных с ювенильной фибромиалгией и дефицитом СоQ10 (n=10) приводили к снижению гиперхолестеринемии и усталости по шкале Чалдера [50]. Они также облегчали боль у пациентов с фибромиалгией, получавших прегабалин (n=11) [51].

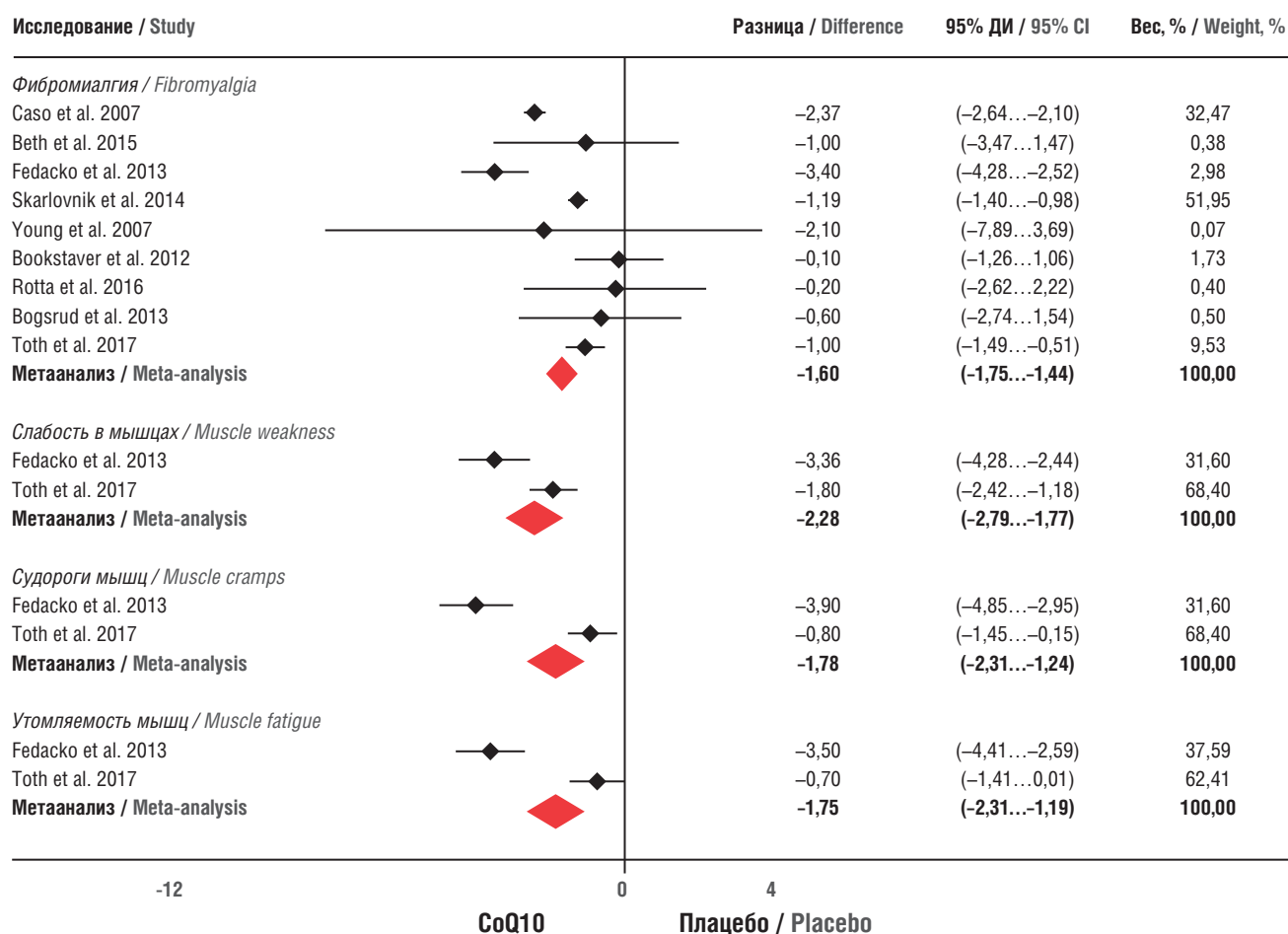


Рисунок 6. Эффекты коэнзима Q10 (CoQ10) на статин-ассоциированные мышечные симптомы (по данным метаанализа [49]).

ДИ – доверительный интервал

Figure 6. Effects of coenzyme Q10 (CoQ10) on statin-associated muscle symptoms (after meta-analysis [49]).

CI – confidence interval

Прегабалин уменьшал боль и беспокойство (за счет снижения гиперактивности мозга по сравнению с их исходным уровнем), но не влиял на митохондриальный окислительный стресс. Дотации CoQ10 эффективно уменьшали сильную боль и тревогу, митохондриальный окислительный стресс и воспаление, а также повышали уровни глутатиона и супероксиддисмутазы в крови [51].

Таким образом, экспериментальные данные и доказательная база указывают на перспективность использования CoQ10 у пациентов с гиперлипидемией и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Эффекты CoQ10 могут быть усилены дополнительными компонентами.

Например, в России представлен экстракт ферментированного красного риса Lactoflorene® Холестерол, стандартизированный по монаколину К (350,9 мг, 3% монаколина) и содержащий ряд синергидных компонентов: пребиотики сорбитол (1253 мг) и маль-

тодекстрин (1575,5 мг), пробиотические бифидобактерии лонгум ВВ536 (37,5 мг лиофилизата), коэнзим Q10 (21 мг) и витамин РР (никотинамид, 19,4 мг), которые способствуют компенсации нарушений обмена углеводов и липидного профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Вследствие уникальной роли в поддержании функции митохондрий коэнзим Q10 занимает особое место среди средств, используемых для профилактики атеросклероза и его сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Совместный прием CoQ10 со статинами позволяет снизить риск поражений печени и развития статин-зависимой миопатии. Важно подчеркнуть необходимость использования CoQ10 при лечении гиперлипидемии и других сердечно-сосудистых патологий, в т.ч. ИБС, ХСН и АГ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Торшин И.Ю., Громова О.А. Альтернативные подходы к коррекции гиперхолестеринемии: эффекты стандартизированных экстрактов красного риса и его синергистов. *Лечебное дело*. 2021; 1: 89–98. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12283>.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Хемореактомный анализ природных и синтетических статинов указывает на более благоприятный профиль безопасности монаколина К. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 3: 74–85. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-74-85>.
3. Steffen C. Rotschimmelreis: Ein bedenkliches Nahrungsergänzungsmittel? *Bundesgesundheitsbl*. 2017; 60 (3): 292–6. <https://doi.org/10.1007/s00103-016-2503-8>.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии никотинамида и перспективы лечения атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 10: 111–25. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125>.
5. Okamoto T., Matsuya T., Fukunaga Y., et al. Human serum

- ubiquinol-10 levels and relationship to serum lipids. *Int J Vitam Nutr Res.* 1989; 59 (3): 288–92.
6. Aberg F., Appelkvist E.L., Dallner G., Ernster L. Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Arch Biochem Biophys.* 1992; 295 (2): 230–4. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(92\)90511-t](https://doi.org/10.1016/0003-9861(92)90511-t).
7. Garrido-Maraver J., Cordero M.D., Oropesa-Avila M., et al. Clinical applications of coenzyme Q10. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014; 19 (4): 619–33. <https://doi.org/10.2741/4231>.
8. Shahid M.N., Khan T.M., Neoh C.F., et al. Effectiveness of pharmacological intervention among men with infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 638628. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.638628>.
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016; 26 (2): 274–84. <https://doi.org/10.1134/S1054661816020255>.
10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognit Image Anal.* 2017; 27 (2): 184–99. <https://doi.org/10.1134/S1054661817020110>.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016; 26 (3): 483–96. <https://doi.org/10.1134/S1054661816030202>.
12. Mantle D., Hargreaves I. Coenzyme Q10 and degenerative disorders affecting longevity: an overview. *Antioxidants (Basel).* 2019; 8 (2): 44. <https://doi.org/10.3390/antiox8020044>.
13. Rauchová H. Coenzyme Q10 effects in neurological diseases. *Physiol Res.* 2021; 70 (Suppl. 4): S683–714. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934712>.
14. Pradhan N., Singh C., Singh A. Coenzyme Q10 a mitochondrial restorer for various brain disorders. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021; 394 (11): 2197–222. <https://doi.org/10.1007/s00210-021-02161-8>.
15. Zozina V.I., Covantev S., Goroshko O.A., et al. Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: current state of the problem. *Curr Cardiol Rev.* 2018; 14 (3): 164–74. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180416115428>.
16. Hargreaves I., Heaton R.A., Mantle D. Disorders of human coenzyme Q10 metabolism: an overview. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (18): 6695. <https://doi.org/10.3390/ijms21186695>.
17. Hidalgo-Gutiérrez A., González-García P., Díaz-Casado M.E., et al. Metabolic targets of coenzyme Q10 in mitochondria. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (4): 520. <https://doi.org/10.3390/antiox10040520>.
18. Hathcock J.N., Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (ubiquinone). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006; 45 (3): 282–8. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.05.006>.
19. Trevisson E., DiMauro S., Navas P., Salviati L. Coenzyme Q deficiency in muscle. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24 (5): 449–56. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832834ab528>.
20. Bhagavan H.N., Chopra R.K. Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res.* 2006; 40 (5): 445–53. <https://doi.org/10.1080/10715760600617843>.
21. Ochiai A., Itagaki S., Kurokawa T., et al. Improvement in intestinal coenzyme Q10 absorption by food intake. *Yakugaku Zasshi.* 2007; 127 (8): 1251–4. <https://doi.org/10.1248/yakushi.127.1251>.
22. Kishi H., Kanamori N., Nisii S., et al. Metabolism and exogenous coenzyme Q10 in vivo and bioavailability of coenzyme Q10 preparations in Japan. Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q. Amsterdam: Elsevier; 1964: 131–42.
23. Ozawa Y., Mizushima Y., Koyama I., et al. Intestinal absorption enhancement of coenzyme Q10 with a lipid microsphere. *Arzneimittelforschung.* 1986; 36 (4): 689–90.
24. Mehrabani S., Askari G., Miraghajani M., et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on fatigue: a systematic review of interventional studies. *Complement Ther Med.* 2019; 43: 181–7. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.022>.
25. Belardinelli R., Muçaj A., Lacalaprice F., et al. Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006; 27 (22): 2675–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl158>.
26. Mizuno K., Tanaka M., Nozaki S., et al. Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. *Nutrition.* 2008; 24 (4): 293–9. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.12.007>.
27. Tsai I.C., Hsu C.W., Chang C.H., et al. Effectiveness of coenzyme Q10 supplementation for reducing fatigue: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 883251. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883251>.
28. Ogura F., Morii H., Ohno M., et al. Serum coenzyme Q10 levels in thyroid disorders. *Horm Metab Res.* 1980; 12 (10): 537–40. <https://doi.org/10.1055/s-2007-999193>.
29. Suzuki H., Naitoh T., Kuniyoshi S., et al. Cardiac performance and coenzyme Q10 in thyroid disorders. *Endocrinol Jpn.* 1984; 31 (6): 755–61. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.31.755>.
30. Barletta M.A., Marino G., Spagnolo B., et al. Coenzyme Q10 + alpha lipoic acid for chronic COVID syndrome. *Clin Exp Med.* 2022; Aug 22: 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00871-8>.
31. Büyükkaya E., Evliyaoglu O., Islamoglu Y., et al. The relationship between coenzyme Q10 and severity of coronary artery disease. *Med Glas (Zenica).* 2013; 10 (2): 229–33.
32. Kishimoto C., Tamaki S., Matsumori A., et al. The protection of coenzyme Q10 against experimental viral myocarditis in mice. *Jpn Circ J.* 1984; 48 (12): 1358–61. <https://doi.org/10.1253/jcj.48.1358>.
33. Shabaan D.A., Mostafa N., El-Desoky M.M., Arafat E.A. Coenzyme Q10 protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy via antioxidant and anti-apoptotic pathway. *Tissue Barriers.* 2023; 11 (1): 2019504. <https://doi.org/10.1080/21688370.2021.2019504>.
34. Lee B.J., Huang Y.C., Chen S.J., Lin P.T. Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers (high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and homocysteine) in patients with coronary artery disease. *Nutrition.* 2012; 28 (7–8): 767–72. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.11.008>.
35. Lee B.J., Huang Y.C., Chen S.J., Lin P.T. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease. *Nutrition.* 2012; 28 (3): 250–5. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.06.004>.
36. Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л. Коэнзим Q-10 в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка: систематический обзор и мета-анализ. *Кардиология.* 2022; 62 (6): 3–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.6.n2050>.
37. Lee B.J., Tseng Y.F., Yen C.H., Lin P.T. Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidation and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J.* 2013; 12 (1): 142. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-142>.
38. Lu C.J., Guo Y.Z., Zhang Y., et al. Coenzyme Q10 ameliorates cerebral ischemia reperfusion injury in hyperglycemic rats. *Pathol Res Pract.* 2017; 213 (9): 1191–9. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.06.005>.
39. Liu Z., Tian Z., Zhao D., et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 108 (1): 232–49. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac585>.
40. Tran M.T., Mitchell T.M., Kennedy D.T., Giles J.T. Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy.* 2001; 21 (7): 797–806. <https://doi.org/10.1592/phco.21.9.797.34564>.
41. Al Saadi T., Assaf Y., Farwati M., et al. Coenzyme Q10 for heart

- failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 2 (2): CD008684. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008684.pub3>.
42. Langsjoen P., Langsjoen P., Willis R., Folkers K. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q10. *Mol Aspects Med.* 1994; 15 (Suppl.): S265–72. [https://doi.org/10.1016/0098-2997\(94\)90037-x](https://doi.org/10.1016/0098-2997(94)90037-x).
43. Zhao D., Liang Y., Dai S., et al. Dose-response effect of coenzyme Q10 supplementation on blood pressure among patients with cardiometabolic disorders: a grading of recommendations assessment, development, and evaluation (GRADE) – assessed systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr.* 2022; 13 (6): 2180–94. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac100>.
44. Sue-Ling C.B., Abel W.M., Sue-Ling K. Coenzyme Q10 as adjunctive therapy for cardiovascular disease and hypertension: a systematic review. *J Nutr.* 2022; 152 (7): 1666–74. <https://doi.org/10.1093/jn/nxac079>.
45. Claxton L., Simmonds M., Beresford L., et al. Coenzyme Q10 to manage chronic heart failure with a reduced ejection fraction: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2022; 26 (4): 1–128. <https://doi.org/10.3310/KVOU6959>.
46. Fotino A.D., Thompson-Paul A.M., Bazzano L.A. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97 (2): 268–75. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040741>.
47. Nawarskas J.J. HMG-CoA reductase inhibitors and coenzyme Q10. *Cardiol Rev.* 2005; 13 (2): 76–9. <https://doi.org/10.1097/01.crd.0000154790.42283.a1>.
48. Littarru G.P., Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion.* 2007; 7 (Suppl.): S168–74. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2007.03.002>.
49. Qu H., Guo M., Chai H., et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (19): e009835. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009835>.
50. Miyamae T., Seki M., Naga T., et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. *Redox Rep.* 2013; 18 (1): 12–9. <https://doi.org/10.1179/1351000212Y.0000000036>.
51. Sawaddiruk P., Apaijai N., Paiboonworachat S., et al. Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Res.* 2019; 53 (8): 901–9. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1645955>.
1. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Alternative approaches to correcting hypercholesterolemia: effects of standardized red rice extracts and its synergists. *Lechebnoe delo.* 2021; 1: 89–98 (in Russ.). <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12283>.
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Chemoreactome analysis of natural and synthetic statins indicates a more favorable safety profile of monocolin K. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022; 3: 74–85 (in Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-74-85>.
3. Steffen C. Rotschimmelreis: Ein bedenkliches Nahrungsergänzungsmittel? *Bundesgesundheitsbl.* 2017; 60 (3): 292–6. <https://doi.org/10.1007/s00103-016-2503-8>.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Systematic analysis of the experimental and clinical pharmacology of nicotinamide and prospects for the treatment of atherosclerosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022; 10: 111–25 (in Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-111-125>.
5. Okamoto T., Matsuya T., Fukunaga Y., et al. Human serum ubiquinol-10 levels and relationship to serum lipids. *Int J Vitam Nutr Res.* 1989; 59 (3): 288–92.
6. Aberg F., Appelkvist E.L., Dallner G., Ernster L. Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Arch Biochem Biophys.* 1992; 295 (2): 230–4. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(92\)90511-t](https://doi.org/10.1016/0003-9861(92)90511-t).
7. Garrido-Maraver J., Cordero M.D., Oropesa-Avila M., et al. Clinical applications of coenzyme Q10. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014; 19 (4): 619–33. <https://doi.org/10.2741/4231>.
8. Shahid M.N., Khan T.M., Neoh C.F., et al. Effectiveness of pharmacological intervention among men with infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 638628. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.638628>.
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016; 26 (2): 274–84. <https://doi.org/10.1134/S1054661816020255>.
10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognit Image Anal.* 2017; 27 (2): 184–99. <https://doi.org/10.1134/S1054661817020110>.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016; 26 (3): 483–96. <https://doi.org/10.1134/S1054661816030202>.
12. Mantle D., Hargreaves I. Coenzyme Q10 and degenerative disorders affecting longevity: an overview. *Antioxidants (Basel).* 2019; 8 (2): 44. <https://doi.org/10.3390/antiox8020044>.
13. Rauchová H. Coenzyme Q10 effects in neurological diseases. *Physiol Res.* 2021; 70 (Suppl. 4): S683–714. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934712>.
14. Pradhan N., Singh C., Singh A. Coenzyme Q10 a mitochondrial restorer for various brain disorders. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021; 394 (11): 2197–222. <https://doi.org/10.1007/s00210-021-02161-8>.
15. Zozina V.I., Covantev S., Goroshko O.A., et al. Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: current state of the problem. *Curr Cardiol Rev.* 2018; 14 (3): 164–74. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180416115428>.
16. Hargreaves I., Heaton R.A., Mantle D. Disorders of human coenzyme Q10 metabolism: an overview. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (18): 6695. <https://doi.org/10.3390/ijms21186695>.
17. Hidalgo-Gutiérrez A., González-García P., Díaz-Casado M.E., et al. Metabolic targets of coenzyme Q10 in mitochondria. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (4): 520. <https://doi.org/10.3390/antiox10040520>.
18. Hathcock J.N., Shao A. Risk assessment for coenzyme Q10 (ubiquinone). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006; 45 (3): 282–8. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.05.006>.
19. Trevisson E., DiMauro S., Navas P., Salvati L. Coenzyme Q deficiency in muscle. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24 (5): 449–56. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834ab528>.
20. Bhagavan H.N., Chopra R.K. Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res.* 2006; 40 (5): 445–53. <https://doi.org/10.1080/10715760600617843>.
21. Ochiai A., Itagaki S., Kurokawa T., et al. Improvement in intestinal coenzyme Q10 absorption by food intake. *Yakugaku Zasshi.* 2007; 127 (8): 1251–4. <https://doi.org/10.1248/yakushi.127.1251>.
22. Kishi H., Kanamori N., Nisii S., et al. Metabolism and exogenous coenzyme Q10 in vivo and bioavailability of coenzyme Q10 preparations in Japan. Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q. Amsterdam: Elsevier; 1964: 131–42.
23. Ozawa Y., Mizushima Y., Koyama I., et al. Intestinal absorption enhancement of coenzyme Q10 with a lipid microsphere. *Arzneimittelforschung.* 1986; 36 (4): 689–90.

24. Mehrabani S., Askari G., Miraghajani M., et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on fatigue: a systematic review of interventional studies. *Complement Ther Med.* 2019; 43: 181–7. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.022>.
25. Belardinelli R., Muçaj A., Lacalaprice F., et al. Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006; 27 (22): 2675–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl158>.
26. Mizuno K., Tanaka M., Nozaki S., et al. Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. *Nutrition.* 2008; 24 (4): 293–9. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.12.007>.
27. Tsai I.C., Hsu C.W., Chang C.H., et al. Effectiveness of coenzyme Q10 supplementation for reducing fatigue: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 883251. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883251>.
28. Ogura F., Morii H., Ohno M., et al. Serum coenzyme Q10 levels in thyroid disorders. *Horm Metab Res.* 1980; 12 (10): 537–40. <https://doi.org/10.1055/s-2007-999193>.
29. Suzuki H., Naitoh T., Kuniyoshi S., et al. Cardiac performance and coenzyme Q10 in thyroid disorders. *Endocrinol Jpn.* 1984; 31 (6): 755–61. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.31.755>.
30. Barletta M.A., Marino G., Spagnolo B., et al. Coenzyme Q10 + alpha lipoic acid for chronic COVID syndrome. *Clin Exp Med.* 2022; Aug 22: 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00871-8>.
31. Büyükkaya E., Evliyaoğlu O., Islamoğlu Y., et al. The relationship between coenzyme Q10 and severity of coronary artery disease. *Med Glas (Zenica).* 2013; 10 (2): 229–33.
32. Kishimoto C., Tamaki S., Matsumori A., et al. The protection of coenzyme Q10 against experimental viral myocarditis in mice. *Jpn Circ J.* 1984; 48 (12): 1358–61. <https://doi.org/10.1253/jcj.48.1358>.
33. Shabaan D.A., Mostafa N., El-Desoky M.M., Arafat E.A. Coenzyme Q10 protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy via antioxidant and anti-apoptotic pathway. *Tissue Barriers.* 2023; 11 (1): 2019504. <https://doi.org/10.1080/21688370.2021.2019504>.
34. Lee B.J., Huang Y.C., Chen S.J., Lin P.T. Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers (high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and homocysteine) in patients with coronary artery disease. *Nutrition.* 2012; 28 (7–8): 767–72. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.11.008>.
35. Lee B.J., Huang Y.C., Chen S.J., Lin P.T. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease. *Nutrition.* 2012; 28 (3): 250–5. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.06.004>.
36. Mareev V.Y., Mareev Y.V., Begrambekova Y.L. Coenzyme Q-10 in the treatment of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: systematic review and meta-analysis. *Kardiologija.* 2022; 62 (6): 3–14 (in Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.6.n2050>.
37. Lee B.J., Tseng Y.F., Yen C.H., Lin P.T. Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidation and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J.* 2013; 12 (1): 142. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-142>.
38. Lu C.J., Guo Y.Z., Zhang Y., et al. Coenzyme Q10 ameliorates cerebral ischemia reperfusion injury in hyperglycemic rats. *Pathol Res Pract.* 2017; 213 (9): 1191–9. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.06.005>.
39. Liu Z., Tian Z., Zhao D., et al. Effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 108 (1): 232–49. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac585>.
40. Tran M.T., Mitchell T.M., Kennedy D.T., Giles J.T. Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy.* 2001; 21 (7): 797–806. <https://doi.org/10.1592/phco.21.9.797.34564>.
41. Al Saadi T., Assaf Y., Farwati M., et al. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 2 (2): CD008684. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008684.pub3>.
42. Langsjoen P., Langsjoen P., Willis R., Folkers K. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q10. *Mol Aspects Med.* 1994; 15 (Suppl.): S265–72. [https://doi.org/10.1016/0098-2997\(94\)90037-x](https://doi.org/10.1016/0098-2997(94)90037-x).
43. Zhao D., Liang Y., Dai S., et al. Dose-response effect of coenzyme Q10 supplementation on blood pressure among patients with cardiometabolic disorders: a grading of recommendations assessment, development, and evaluation (GRADE) – assessed systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr.* 2022; 13 (6): 2180–94. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac100>.
44. Sue-Ling C.B., Abel W.M., Sue-Ling K. Coenzyme Q10 as adjunctive therapy for cardiovascular disease and hypertension: a systematic review. *J Nutr.* 2022; 152 (7): 1666–74. <https://doi.org/10.1093/jn/nxac079>.
45. Claxton L., Simmonds M., Beresford L., et al. Coenzyme Q10 to manage chronic heart failure with a reduced ejection fraction: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2022; 26 (4): 1–128. <https://doi.org/10.3310/KVOU6959>.
46. Fotino A.D., Thompson-Paul A.M., Bazzano L.A. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97 (2): 268–75. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040741>.
47. Nawarskas J.J. HMG-CoA reductase inhibitors and coenzyme Q10. *Cardiol Rev.* 2005; 13 (2): 76–9. <https://doi.org/10.1097/01.crd.0000154790.42283.a1>.
48. Littarru G.P., Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion.* 2007; 7 (Suppl.): S168–74. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2007.03.002>.
49. Qu H., Guo M., Chai H., et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (19): e009835. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009835>.
50. Miyamae T., Seki M., Naga T., et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. *Redox Rep.* 2013; 18 (1): 12–9. <https://doi.org/10.1179/1351000212Y.0000000036>.
51. Sawaddiruk P., Apajai N., Paiboonworachit S., et al. Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Res.* 2019; 53 (8): 901–9. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1645955>.

Сведения об авторах

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833.

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

About the authors

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833.

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; RSCI SPIN-code: 1375-1114.