

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К НИТРАТАМ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОЭНЗИМА Q10.

Ш. П. Абдуллаев¹, Л. П. Козаева^{1, 2}, О. С. Медведев¹

Органические нитраты широко применяются при сердечно-сосудистых заболеваниях, однако проблема развития толерантности к ним при долгосрочной терапии остается актуальной. Анализ опубликованных данных свидетельствует о том, что развитие толерантности опосредуется различными механизмами, включающими нарушения в нейрогормональной регуляции сосудистого тонуса и в биохимических путях реализации действия нитратов. В обзоре суммируются современные представления о механизмах развития толерантности и сосудистых изменений при применении нитратов и проводится анализ потенциальной эффективности коэнзима Q10, как антиоксиданта, для предупреждения развития толерантности к нитратам и нитрат-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: органические нитраты; толерантность; эндотелиальная дисфункция; коэнзим Q10.

ВВЕДЕНИЕ

Органические нитраты широко применяют при сердечно-сосудистых заболеваниях со второй половины XIX века и остаются эффективными препаратами в терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и застойной сердечной недостаточности. Основными представителями группы органических нитратов являются глицерола тринитрат (нитроглицерин), изосорбида динитрат и изосорбида мононитрат [2]. Подъязычный прием нитроглицерина или изосорбида динитрата вызывает расширение емкостных и резистивных сосудов, повышая доставку и снижая потребность в кислороде, что приводит к быстрому купированию симптомов стенокардии. Эти эффекты настолько постоянны и воспроизводимы, что симптоматическое улучшение сразу после сублингвального приёма нитроглицерина или изосорбида динитрата считается ценной информацией в дифференциальной диагностике боли в грудной клетке [57]. Несмотря на выраженный эффект при однократном приеме, эффективность нитратов при длительном применении снижается в связи с развитием толерантности, что является одной из причин ограничения их использования для долгосрочной терапии.

Толерантность к нитратам в клинической практике может быть заподозрена, если пациенты сообщают о повышении частоты эпизодов стенокардии, возникновении боли при ходьбе на короткие дистанции или

увеличении количества нитроглицерина, применяемого сублингвально [64]. Проблема толерантности приобрела высокую значимость из-за широкого применения пролонгированных нитратов, концентрация которых в крови сохраняется длительное время. Скорость развития толерантности прямо пропорциональна длительности применения и концентрации препарата в крови. Так, при применении нитроглицерина в виде аппликаций толерантность может развиваться уже к концу первых суток наблюдения, а при непрерывной внутривенной инфузии — в течение нескольких часов. По данным разных авторов, толерантность при регулярном приёме указанных препаратов развивается в 60 – 75 % случаев, при этом полное отсутствие эффекта возникает в 10 – 15 % наблюдений, а у 10 % развиваются побочные эффекты, требующие их отмены [6].

В связи с высоким риском развития толерантности для профилактического лечения стабильной стенокардии нитраты пролонгированного действия стали относить к препаратам второго ряда, и современные руководства рекомендуют их использовать только при недостаточной эффективности или непереносимости β-адрено-блокаторов и/или блокаторов кальциевых каналов в составе комбинированной терапии [10]. Однако, по данным недавно выполненного исследования [24], наиболее часто в реальной клинической практике при лечении стабильной стенокардии кардиологи используют сочетание β-адреноблокаторов и длительно действующих нитратов. Так, β-адреноблокаторы и нитраты применялись в такой ситуации в 67 и 61 % случаев. Несмотря на существующие клинические ре-

¹ Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., 27/1.

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2.

комендации, частота применения антагонистов кальция не превышает 27 %. У больных со стабильной стенокардией напряжения нитраты улучшают переносимость физических нагрузок, увеличивают период до развития приступа стенокардии и снижения сегмента ST при выполнении теста с нагрузкой на тредмиле. При комбинации нитратов с β -адреноблокаторами или антагонистами кальция отмечается усиление их антиишемического действия [13].

Поскольку ИБС является одной из основных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), применение нитратов вполне оправданно с точки зрения *предупреждения* развития ХСН. При терапии *собственно* ХСН нитраты являются препаратами вспомогательной терапии и их рекомендуют назначать только по строгим показаниям в дополнение к основным средствам [9, 7]. Тем не менее нитраты довольно широко применяются при ХСН, хотя сведения об их влиянии на прогноз у таких больных крайне противоречивы. По данным 20-летнего ретроспективного исследования, проведенного в НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова РК НПК МЗ РФ, применение нитратов у пациентов с клинически выраженной ХСН ассоциировалось с достоверным повышением риска смерти на 33 % [9]. Анализ выживаемости больных ХСН в подгруппах, проведенный в рамках многоцентровых исследований SAVE, SOLVD и TRACE, однозначно свидетельствует о негативном влиянии нитратов на течение и прогноз ХСН [9]. Преимущество долгосрочной терапии органическими нитратами при ХСН продемонстрировано в ряде исследований с использованием комбинации изосорбида динитрата и гидралазина [63, 54]. Комбинированное применение этих вазодилаторов улучшает гемодинамику и снижает смертность у пациентов с дисфункцией левого желудочка, особенно у афроамериканцев [63, 54]. Использование нитратов в комбинации с β -адреноблокаторами при наличии стенокардии у больных ХСН оказывало положительные гемодинамические и клинические эффекты при систолической дисфункции левого желудочка и уменьшало выраженность стенокардии [55, 27, 61]. В небольшом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании показано, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фактора (АПФ) в комбинации с большими дозами нитратов при слабо и умеренно выраженной ХСН приводит к статистически значимому улучшению переносимости физических нагрузок, размеров и функции левого желудочка [26].

Нужно заметить, что к парадоксам применения нитратов в практике российских врачей относят игнорирование положений, закрепленных в современных стандартах, а также необоснованно частое их назначение “на всякий случай” [9]. Высокая частота назначения нитратов как отличительная особенность лечения больных ХСН в России отмечена в исследовании ЭПОХА-О-ХСН [1]. По данным международного фар-

макоэпидемиологического исследования АТП (Angina Treatment Pattern), они являются самой широко используемой (87,3 %) в России группой антиангинальных средств. При этом в качестве монотерапии пролонгированные нитраты использовались в 11,9 % случаев [8].

В связи с вышеизложенным проблема развития толерантности при долгосрочной терапии нитратами остается актуальной. Хотя ранее это явление интерпретировалось как простая потеря благоприятного эффекта, недавние исследования показали, что изменения, вызываемые длительным приемом нитратов, являются триггером сосудистых изменений, в том числе эндотелиальной дисфункции и могут привести к неблагоприятным последствиям и ухудшить прогноз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [52].

Данный обзор суммирует современные представления о механизмах развития толерантности и сосудистых изменений при применении нитратов и рассматривает роль коэнзима Q10, как антиоксиданта, в улучшении функции эндотелия и преодолении толерантности к нитратам.

1. Механизм сосудорасширяющего действия органических нитратов

Нитраты не являются прямыми вазодилаторами. Их сосудорасширяющее действие опосредуется через образование NO.

NO является центральным звеном системы регуляции тонуса сосудов и объединяет естественный и индуцированный нитратами механизмы вазодилатации.

Эндогенный NO (эндотелиальный релаксирующий фактор) синтезируется из L-аргинина под влиянием 3 изоформ NO-синтазы: 2 конститутивных — эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS) и 1 индуцируемой (iNOS). При этом, помимо NO, одновременно образуются соответствующие количества L-цитруллина, который затем вновь рециклируется, пополняя внутриклеточные запасы L-аргинина. Все 3 изоформы NOS имеют сходную структуру и осуществляют свое действие при участии множества кофакторов, в том числе флавинов, NADPH, тетрагидробиоптерина [36, 60].

Основная изоформа NO-синтазы в сосудистой стенке — eNOS. eNOS является гомодимером, каждый мономер которой содержит редуктазный и оксидазный участки. Редуктазный участок имеет места связывания для флавиновых (FAD и FMN) и никотинамидных (NADPH) кофакторов. Редуктазный участок снабжает электронами оксидазный участок другого мономера, где окисляется L-аргинин. Перенос электронов контролируется кальций-кальмодулином в области между редуктазным и оксидазным участком. Тетрагидробиоптерин необходим для гомодимеризации eNOS; кроме того, он регулирует редокс-состояние железа гема в процессе транспорта электронов [36, 48, 60]. eNOS локализована в кавеолах (лакунообразных микроучастках плазматической мембраны эндотелиальных клеток

цГК-1 фосфорилирует и поэтому снижает активность ГТФ-связывающего белка RhoA, что приводит к снижению активности Rho-киназы и, таким образом, сохраняет активность фосфатазы ЛЦМ. Rho-киназа также может напрямую фосфорилировать ЛЦМ и повышать их сократительную активность.

цГК-1 также по механизму обратной связи снижает концентрацию внутриклеточного цГМФ, так как фосфорилирует и активирует фосфодиэстеразу (ФДЭ).

Эндогенный NO опосредует сосудорасширяющие эффекты эндотелий-зависимых вазодилаторов (ацетилхолина, брадикинина, гистамина и др.), тормозит образование эндотелиального сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и высвобождение норадреналина окончаниями постганглионарных симпатических волокон, препятствует осуществлению чрезмерных эффектов других вазоконстрикторов (ангиотензина II, тромбоксана A₂). Благодаря этому NO принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса и кровотока (в том числе базального), уровня артериального давления (АД), системной и региональной гемодинамики [5, 46].

Биологическое действие NO заканчивается после окисления его в NO₂ и NO₃. Период полужизни оксида азота составляет 3 – 5 с. NO может стабилизироваться за счет включения в динитрозольные комплексы железа с тиоловыми лигандами и с S-нитрозотиолами, образуя депо в тканях [4, 44]. Из этого депо NO высвобождается постепенно, выполняя ауто- и паракринные функции. S-нитрозилирование с тиоловыми группами в плазменных белках, таких как альбумин, генерирует циркуляторный пул NO. S-нитрозилирование гемоглобина в ткани легких поставляет нитрозотиоловые группы периферическим сосудам и регулирует доставку кислорода [35].

NO из нитратов образуется при биоактивации. Долгое время механизм биоактивации нитроглицерина был неясен. В настоящее время считают, что биотрансформация нитроглицерина происходит по 2 путям — высокоаффинному (high-affinity) и низкоаффинному (low-affinity) [54]. Высокоаффинный путь, клинически более значимый, был открыт относительно недавно — в 2002 г. Обнаружено, что митохондриальный фермент альдегиддегидрогеназа (aldehyde dehydrogenase; АДДГ-2) в больших количествах метаболизирует нитроглицерин *in vitro* и *in vivo* и подавление этого фермента приводит к уменьшению метаболизма нитроглицерина и снижению вазодилатирующей способности нитроглицерина [17]. Дальнейшие исследования с использованием ингибиторов АДДГ-2 продемонстрировали торможение цГМФ-зависимого каскада дилатации сосудов [62, 71]. АДДГ-2 содержит 3 смежные цистеиновые тиольные группы в активном центре. Одна из этих групп принимает непосредственное участие в ферментном катализе — окислении альдегидных групп. На протяжении каталитического цикла биоактивации происходит отщепление нитратной

группы от молекулы нитроглицерина с образованием 1,2-глицерилдинитрата и тионитратного (-SNO₂) промежуточного состояния АДДГ-2. На следующем этапе происходит нуклеофильная атака получившегося интермедиата соседней сульфгидрильной группой активного центра фермента, в результате чего образуется дисульфидная связь и высвобождается нитрит-анион. Образование NO, возможно, происходит в результате реакции диспропорционирования азотистой кислоты HNO₂ или под действием ферментов цепи переноса электронов (цитохром с-оксидазы) [19, 16]. Далее дисульфидная связь или восстанавливается при участии дигидролипоевой кислоты, или “замораживается” за счет образования связи с глутатионом, что является долгосрочным механизмом ингибирования фермента. Липоевая кислота является естественным восстановителем, локализованным в митохондриях, рециркуляция которой происходит с помощью собственной ферментной системы (липоамидредуктаза, тиоредоксинредуктаза или глутатионредуктаза) [20]. Образование дисульфидной связи с потерей активности может происходить и при окислении АДДГ-2 свободными радикалами кислорода и азота. Более того, это может привести к необратимому ингибированию фермента с образованием сульфоновой кислоты [21].

Низкоаффинный путь включает низкомолекулярные тиоловые соединения (L-цистеин, N-ацетилцистеин), которые вступают в реакцию с нитроглицерином в концентрациях, превышающих терапевтические, ксантинооксидазу, деоксигемоглобин и деоксимиоглобин, которые действуют в условиях гипоксии, а также изоформы цитохрома P450. Наличие этого пути биоактивации объясняет, почему в случае подавления активности АДДГ-2 кривая “доза – эффект” смещается вправо [23].

Однако не для всех органических нитратов АДДГ-2 является основным биотрансформирующим ферментом. Кроме нитроглицерина, АДДГ-2 метаболизирует ещё пентаэритритил тетранитрат (PETN) и его тринитрат (PETriN), однако такие нитраты, как изосорбида моно- и динитрат (ISMN, ISDN), активируются другим путем, вероятно, через изоформы цитохрома P450 [19, 54].

В дальнейшем NO запускает тот же каскад: активация рГЦ — образование цГМФ — вазодилатация [51].

2. Механизм развития толерантности к нитратам

Механизм, лежащий в основе развития толерантности к нитратам, — комплексный. Согласно современным представлениям выделяют псевдотолерантность и истинную толерантность к нитратам [54]. *Псевдотолерантность* может развиваться при приеме любых вазодилаторов и связана с активацией нейрогормональной вазоконстрикции и повышением объема циркулирующей плазмы [56]. *Истинная толерантность* включает снижение биотрансформации нитратов, десенсибилизацию рГЦ, повышение активности ФДЭ, увеличение продукции активных форм кислорода

(АФК) в сосудах, повышение чувствительности сосудов к вазоконстрикторам из-за аутокринной стимуляции экспрессии эндотелина 1 в сосудистой системе [54].

В 1990-е гг. внимание исследователей сфокусировалось на *нейрогормональной активации*. Было установлено, что терапия нитроглицерином ассоциирована с активацией механизмов адаптации на введение нитроглицерина, проявляющихся в увеличении объема циркулирующей плазмы, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышение в крови уровней вазопрессина и катехоламинов, при этом степень нейрогормональной стимуляции зависит от дозы нитроглицерина. Кроме того, показано участие нейрогормонального ответа, связанное с повышением активности NADH/NADPH-оксидаз ангиотензином II, в индуцированном нитратами повышении уровня супероксид-анионов [51]. Основным противоречием нейрогормональной гипотезы является возможность индуцирования толерантности в изолированных сосудах [34].

При истинной толерантности *окислительное ингибирование АЛДГ-2, основного фермента биоактивации нитроглицерина*, является связующим звеном между концепцией окислительного стресса при развитии толерантности к нитратам и снижением их биотрансформации при этом процессе [33, 51]. Общая активность АЛДГ-2 была ниже на 50 % в сосудах, взятых от крыс, получавших нитроглицерин *in vivo*, по сравнению с контрольной группой, кроме того, активность фермента также была значительно снижена и в митохондриях, инкубированных с раствором нитроглицерина [20]. После выдерживания таких митохондрий в растворе дитиотреитола (DDT), являющегося восстановителем дисульфидных связей, активность АЛДГ-2 восстанавливалась. Механизмом, способствующим феномену толерантности, очевидно, является нитрат-индуцированная стимуляция продукции сосудистого (митохондриального) супероксида и/или пероксинитрита и последующее ингибирование под их действием АЛДГ-2, ведущее к нарушению биотрансформации нитроглицерина. Центральная роль митохондриальных форм АФК в развитии толерантности может быть объяснена структурой АЛДГ-2. Установлено, что повышенная продукция АФК приводит к окислению тиоловых остатков в активном центре фермента с образованием дисульфидных связей или сульфоновых групп, необратимому ингибированию фермента и снижению биотрансформации нитратов [20].

Гипотеза о развитии толерантности к органическим нитратам вследствие *десенсibilизации рГЦ* предложена в конце 1980-х гг. [47]. Было показано, что у людей с толерантностью к одному виду препаратов органических нитратов развивается перекрестная толерантность к другим донаторам NO. В условиях *in vitro* S-нитрозирование рГЦ приводило к снижению ответной реакции сосудов на NO, характеризующейся поте-

рей активности NO-стимулируемых рГК и цГК-1 [58]. Кроме того, десенсibilизация рГЦ оказалась дозо- и время-зависимой реакцией на воздействие S-нитрозоцистеина. В последующих экспериментах авторы в условиях *in vivo* показали, что развитие толерантности при приеме нитроглицерина в течение 3 дней коррелирует с S-нитрозированием и десенсibilизацией рГЦ и снижается при воздействии сульфгидрильного донора, N-ацетилцистеина [71].

Развитие толерантности к нитратам связывают также с *повышением активности ФДЭ-1* в сосудах [40]. Установлено, что у крыс с толерантностью к нитроглицерину уровень ФДЭ-1 повышался в 2–3 раза, а введение винпоцетина, избирательного ингибитора ФДЭ-1, приводило к частичному восстановлению чувствительности сосудов на последующее введение нитроглицерина.

Существуют также доказательства *роли эндотелина* в развитии толерантности к нитратам. Показано, что АФК, образующиеся в результате окислительного стресса в эндотелиальных и гладкомышечных клетках NO-толерантных сосудов, увеличивают экспрессию эндотелина [39]. Повышение уровня эндотелина приводит к непосредственной вазоконстрикции, повышению по положительной обратной связи уровня ангиотензина II, активации фосфолипазы С и протеинкиназы С. В свою очередь, активация ПК-С приводит к повышению чувствительности клетки к эндогенным вазоконстрикторам: ангиотензину II, норадреналину и серотонину, что в конечном итоге способствует ослаблению сосудорасширяющего действия нитроглицерина [54].

Первая работа о *роли окислительного стресса* в развитии толерантности к нитратам опубликована в 1995 г. [50]. Её авторы обнаружили, что уровень супероксид-анионов в сосудах с толерантностью в 2 раза выше, чем в контрольных, и что добавление липосомальной супероксиддисмутазы (СОД) значительно повышает ответ сосудов на введение нитроглицерина и ацетилхолина. В последующих исследованиях показано, что нитроглицерин повышает продукцию пероксинитрита — высокореактивного интермедиата (образуется при взаимодействии NO с супероксид-анионом) — в сосудах (особенно в эндотелии). Данные о росте продукции АФК, индуцированном нитроглицерином, также получены в экспериментах *ex vivo* на сегментах артерий и в крови или тромбоцитах, взятых у пациентов с толерантностью к нитроглицерину [21].

В последние годы обсуждается несколько источников окислительного стресса, которые вносят значимый вклад в развитие толерантности к нитратам, такие как NADPH-оксидазы и дыхательная цепь митохондрий [21]. Митохондриальным АФК приписывается центральная роль в развитии толерантности к нитроглицерину в ответ на его введение *in vivo*. Поскольку устранение этих АФК производится с участием супероксиддисмутазы митохондрий (mt-SOD) [20], предполо-

жено, что недостаток mt-SOD будет делать ткани сосудов более чувствительными к развитию толерантности. Для подтверждения этой гипотезы использовались трансгенные гетерозиготные мыши, у которых экспрессия этого фермента была снижена на 50 % (mt-SOD^{+/-}). Базовый уровень образования АФК в ткани сосудов у трансгенных мышей был выше, по сравнению с обычными лабораторными мышами, и у них гораздо быстрее развивалась толерантность к нитроглицерину. Как и следовало ожидать, образование АФК под воздействием нитроглицерина у контрольных животных было ниже, а активность АЛДГ-2 — выше [48]. Введение нитроглицерина mt-SOD^{+/-} мышам приводило к очаговому ультраструктурному повреждению миокарда, что проявлялось набуханием и разрушением митохондрий, накоплением липидных капель, повышением перекисного окисления липидов и образования нитротирозина (маркер накопления пероксинитрита), а также активацией апоптоза в кардиомиоцитах *in vivo* [59].

Нитроглицерин вызывает развитие окислительного стресса в митохондриях: введение нитроглицерина приводит к усиленному образованию NO в митохондриях и дозозависимому повышению образования свободных кислородных радикалов [17, 20]. При взаимодействии NO и супероксид-иона образуется высокотоксичный пероксинитрит. Эта реакция протекает с исключительно высокой скоростью ($6,7 \cdot 10^9$ моль/л⁻¹с⁻¹), которая в 3 раза быстрее скорости реакции супероксид-аниона с СОД [65]. Образование этих частиц приводит к инактивации АЛДГ-2 и нарушению белков цепи переноса электронов, что приводит к еще большему образованию свободных радикалов. Образовавшиеся в митохондриях свободные радикалы выбрасываются в цитозоль через специальные митохондриальные поры — mPTP (permeability transition pore) и активируют там протеинкиназу С и тирозинкиназу, что, в свою очередь, приводит к запуску работы NADPH-оксидаз [20]. Нарастание окислительного стресса в цитозоле также само по себе способно повысить активность NADPH оксидаз по механизму обратной положительной связи [32]. Таким образом, индуцированное нитроглицерином повышение образования супероксид-аниона в митохондриях в ответ на введение нитроглицерина приводит к вторичному повышению активности NADPH-оксидаз в цитозоле [21]. NADPH-оксидаза-зависимые цитозольные формы свободных радикалов — супероксид-анион и пероксинитрит — далее инактивируют простаглицинсинтазу, что лишает клетку простаглицина, важного вазодилатора и антиагреганта [69]; окисляют тетрагидробиоптерин, являющийся коферментом eNOS, что приводит к разобщению этого фермента [43]. При разобщении eNOS начинает синтезировать супероксид-анионы вместо NO, таким образом, превращаясь из “защитного” фермента в “повреждающий”. Из-за этой особен-

ности eNOS ещё называют “двуликим ферментом” [20].

Окислительный стресс имеет много точек приложения в сигнальном каскаде NO/цГМФ. Образование пероксинитрита снижает концентрацию NO. Кроме того, снижается активность рГЦ, ответственной за синтез цГМФ, и повышается — ФДЭ, которая катализирует разрушение цГМФ [18]. Это приводит к затруднению передачи сигнала и снижению ответа гладких мышц на стимулы, связанные с NO, т.е. толерантность развивается не только к нитратам, но и ко всем эндотелий-зависимым вазодилаторам, эффект которых развивается через этот сигнальный каскад [20]. Это явление, известное как *эндотелиальная дисфункция*, наблюдалось и в клинических исследованиях. Показано, что использование трансдермальной формы нитроглицерина в течение 5 дней приводит к парадоксальному повышению тонуса крупных коронарных артерий в ответ на введение ацетилхолина, вместо эндотелий-зависимой вазодилатации. Снижение ответа на ацетилхолин также продемонстрировано на отрезках артерий, полученных от пациентов, получавших нитраты перед операцией по шунтированию в течение 48 ч. У здоровых добровольцев использование нитроглицеринового пластыря в течение 6 сут приводило к значимому уменьшению ацетилхолин-индуцированной поток-опосредованной вазодилатации плечевой артерии [21].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция, связанная с NADPH-оксидазой, и окислительный стресс в митохондриях, приводящий к толерантности, зависят от активации различных источников активных форм кислорода, однако они имеют точки пересечения [69]. Это теория опирается на наблюдения. Введение *in vivo* и *ex vivo* циклоспорина А, ингибитора mPTP, приводило к *улучшению* функции эндотелия без влияния на толерантность к нитроглицерину, что можно объяснить затруднением выхода АФК из митохондрий и отсутствием индукции окислительного стресса в цитозоле, при этом инактивация АЛДГ-2 сохраняется. Мыши, гомозиготные по дефектным аллелям генов, кодирующих субъединицы gp91phox и p47phox NADPH-оксидазы, также на введение нитроглицерина отвечали развитием толерантности, но не эндотелиальной дисфункцией, так как в данном случае отсутствовала активность пускового фермента дисфункции эндотелия. Ингибитор дыхательного комплекса I ротенон снижал развитие и толерантности, и эндотелиальной дисфункции, а у mt-SOD^{+/-} мышей проявления окислительного стресса в митохондриях и эндотелиальной дисфункции были более выражены, чем у обычных лабораторных мышей, что ещё раз подтверждает ключевую роль митохондриальных АФК (так как mt-SOD^{+/-} встречается только в митохондриях) в запуске окислительного стресса, приводящего к развитию толерантности и эндотелиальной дисфункции [20].

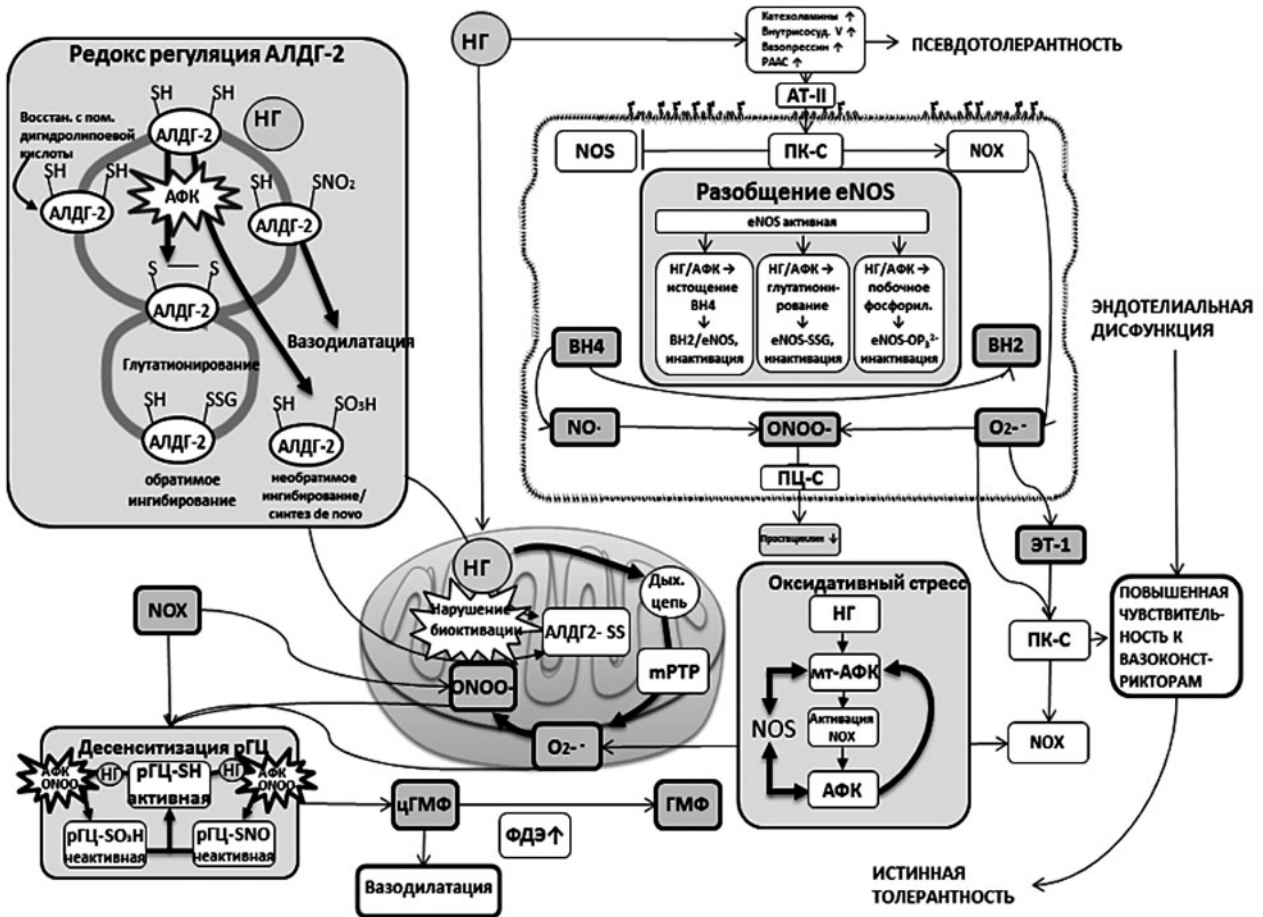


Рис. 2. Молекулярный механизм развития толерантности к препаратам группы нитратов.

Повышение уровня катехоламинов, вазопрессина в крови, увеличение объёма циркулирующей плазмы и активация РААС приводят к снижению терапевтической эффективности нитратов (к псевдотолерантности). Истинная толерантность включает нарушения в работе миоцитов сосудов и развитие эндотелиальной дисфункции: (1) повышение продукции АФК в эндотелиальных и гладкомышечных клетках NADPH-оксидазой (NOX), которая активируется протеинкиназой-С (PK-C); (2) прямое ингибирование NOS протеинкиназой-С; (3) снижение уровня тетрагидробиптерина (BH4), вызванное окислением пероксинитритом (ONOO⁻), приводит к разобщению гомодимера eNOS; (4) повышение активности PK-C в гладкомышечных клетках сосудистой стенки ведёт к увеличению чувствительности к вазоконстрикторам; (5) нарушение биоактивации нитратов, вызванное ингибированием ALDH-2; (6) десенситилизация рГЦ под действием АФК и пероксинитрита; (7) увеличение активности ФДЭ и снижение концентрации цГМФ; (8) снижение активности простаглицлиносинтазы (ПЦ-С) под действием пероксинитрита. Дополнительные обозначения: НГ — нитроглицерин; АТ-II — ангиотензин II; ЭТ-1 — эндотелин I; мт-АФК — митохондриальные АФК; mPTP — митохондриальные поры [18 с изменениями].

Таким образом, приведенные результаты исследований демонстрируют, что все изменения, связанные с развитием толерантности к нитратам, формируют комплексный механизированный процесс, фундаментальной частью которого являются свободные радикалы кислорода (рис. 2) [34].

3. Преодоление толерантности

Толерантность к нитратам характеризуется не только снижением сосудорасширяющего действия и антиангинальной эффективности, но и эндотелиальной дисфункцией, что может отрицательно влиять на прогноз у больных с коронарной недостаточностью, артериальной гипертензией и ХСН [54]. В ряде рандомизированных клинических исследований показано, что продолжительный прием нитроглицерина ухудшает эндотелийзависимую вазодилатацию как у пациентов

с ИБС, так и у здоровых лиц [29] как в коронарной, так и периферической артериальной циркуляции [56]. При этом имеется прямая корреляционная зависимость между риском возникновения сердечно-сосудистых событий и дисфункцией эндотелия у пациентов в разных группах [3].

Современные руководства по терапии ИБС рекомендуют спорадический способ назначения короткодействующих нитратов для купирования приступа стенокардии, а также для профилактики — перед ситуациями, способными вызвать приступы стенокардии. Рекомендуется поощрять пациентов к саморегуляции приема нитратов перед физической нагрузкой или в случаях эмоционального стресса [54].

С целью предупреждения развития толерантности при долгосрочной терапии рекомендуется прерывистый способ назначения нитратов [12]. Он включает-

ся в том, что в течение суток создаются периоды, свободные от действия нитрата. Поскольку приступы стенокардии в большинстве случаев связаны с напряжением, рекомендуется сочетание этого свободного от нитратов интервала с ночным отдыхом. Основным недостатком прерывистого способа назначения нитратов является возможность появления синдрома отмены. Так, оказалось, что возможно развитие приступов стенокардии в ночные часы вскоре после удаления трансдермальной терапевтической системы с нитроглицерином [11]. Описано снижение переносимости физической нагрузки и уменьшение порога возникновения ишемии миокарда в утренние часы после снятия в вечернее время трансдермальной системы с нитроглицерином (так называемый феномен нулевого часа). Возможно и возникновение приступов стенокардии, усугубление ишемии миокарда (в том числе и бессимптомной) в промежутках между приемом очередных доз препарата [15]. Доказано также, что у пациентов с относительно нетяжелым течением ИБС синдром отмены, как правило, не имеет клинической значимости. Напротив, у лиц с более тяжелым и, особенно, с нестабильным течением стенокардии последствия синдрома отмены могут быть весьма серьезными. Следует учитывать, что с синдромом отмены нитратов могут сталкиваться врачи блоков интенсивной терапии в тех случаях, когда прекращается внутривенное введение этих препаратов. В этих случаях последствия отмены нитратов могут быть особенно тяжелыми [56].

Все это создает трудности в применении нитратов. Поэтому особый интерес вызывают фармакологические подходы, направленные на преодоление толерантности.

Накоплены многочисленные факты уменьшения проявления толерантности при использовании различных лекарственных средств. Однако для многих из них требуются тщательные клинические исследования. Примером могут быть упоминавшиеся выше ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых АТ₁-рецепторов, устраняющие противодействующее вазодилатации влияние РААС. В исследованиях на животных и людях показано, что комбинированное применение нитратов с ингибиторами АПФ и блокаторами АТ₁-рецепторов снижает развитие толерантности и нитрат-индуцированного окислительного стресса. Однако эти данные не нашли подтверждения у больных, постоянно принимающих ингибиторы АПФ (например, при ХСН) [53]. Применение гидралазина в комбинации с нитратами также приводило к снижению толерантности. Кроме того, показано улучшение функции левого желудочка, переносимости физических нагрузок и снижении смертности у пациентов с ХСН. Эти данные не нашли подтверждения в исследовании [56]. В экспериментах на животных гидралазин в комбинации с нитроглицерином полностью предупреждал повышение продукции супероксид аниона, а в экспериментах *in vitro* гидралазин оказался эффективной “ло-

вушкой” для пероксинитрита. Благоприятное влияние на развитие толерантности к нитратам также показано при применении их с α , β -адреноблокатором карведилолом, что, по-видимому, связано с его антиоксидантным эффектом [53]. Реактивации АЛДГ-2 и повышению биотрансформации некоторых нитратов способствуют липоевая кислота, унитиол, глутатион, дитиотреитол, т.е. соединения, восстанавливающие дисульфидные связи. Роль липоевой кислоты в реактивации АЛДГ-2 показана в исследовании [24], в ходе которого авторы показали, что на фоне введения этого вещества у кроликов снижаются проявления толерантности (оценивалась вазодилатация по снижению артериального давления), развившейся при хроническом введении нитроглицерина.

Одна из основных стратегий преодоления привыкания к нитратам – регуляция продукции активных форм кислорода. При этом не только устраняются проявления окислительного стресса и связанной с ним дисфункции эндотелия, но и предотвращается ингибирование АЛДГ-2, обусловленное действием свободных радикалов. Поэтому подход к предупреждению толерантности за счет регуляции уровня свободных радикалов можно считать комплексным, и такие фармакологические вещества, которые либо предупреждают образование АФК, либо их связывают (антиоксиданты) могут быть полезны при эндотелиальной дисфункции и толерантности к нитратам.

Особый интерес вызывает перспектива использования с этой целью в клинической практике эндогенного неферментного антиоксиданта — коэнзима Q10 (CoQ10, убихинол, убихинон, убидекаренон).

4. Коэнзим Q10 как антиоксидант и средство преодоления толерантности к нитроглицерину

Коэнзим Q10 (CoQ10) — компонент дыхательной цепи митохондрий, обладающий антиоксидантным действием и поддерживающий энергетический запас клетки.

В организме человека синтез CoQ10 происходит на внутренней мембране митохондрий. Независимо от места синтеза, CoQ10 обнаруживается в мембранах всех клеток. В мембранах CoQ10 расположен очень близко к цепям ненасыщенных жирных кислот и поэтому может действовать как первичная линия защиты от свободных радикалов. Количество CoQ10 во многих мембранах превышает содержание токоферола от 3 до 30 раз [67]. В кровотоке CoQ10 переносится в основном в связи с липопротеинами в восстановленной форме — в виде убихинола. Убихинол играет роль антиоксиданта в плазме крови, снижая уровень окисленных форм жирных кислот в липопротеинах [4]. Выполняя свою антиоксидантную функцию, убихинол переходит в убихинон. Как минимум, 3 фермента могут в плазме и мембранах восстанавливать убихинон, образовавшийся после нейтрализации свободных радикалов: NADH-цитохром-b5-редуктаза, NADH/NADPH-

оксиредуктаза и NADPH-CoQ-редуктаза [67]. Поэтому большая часть мембранного CoQ10 — это восстановленный убихинол, и он может быть очень эффективным антиоксидантом [43]. Выраженная антиоксидантная активность CoQ10 объясняется его локализацией на внутренней мембране митохондрий — в непосредственной близости от места образования свободных радикалов, способностью влиять как на образование последних, так и инактивировать их, наличием во всех клеточных мембранах, а также способностью к саморегенерации из окисленной в восстановленную форму [14]. Исследования показали, что CoQ10 действует на начальный процесс перекисного окисления липидов и предотвращает образование липидного пероксил-радикала, в то время как α -токоферол инактивирует уже образовавшиеся радикалы [45]. Окисление и восстановление CoQ10 происходит и в мембранах других клеточных структур, таких как лизосомы, аппарат Гольджи и в плазматических мембранах [43]. Помимо прямого антиоксидантного действия CoQ10 увеличивает антиоксидантную способность глутатионредуктазы и СОД и восстанавливает окисленные формы токоферола и аскорбата [43]. Являясь структурным компонентом клеточных мембран, убихинол эффективно предохраняет не только мембранные фосфолипиды, но и мембранные белки от действия свободных радикалов при окислительных повреждениях, предотвращая перекисную модификацию мембранных рецепторов, что повышает чувствительность эндотелия к NO [28, 37]. Кроме того, CoQ10 способствует активации рГЦ, которую стимулирует NO [38]. Значимым преимуществом CoQ10, по сравнению с другими антиоксидантами, является то, что он приводит к ингибированию открытия mPTP [68] и ограничивает процесс повреждения при окислительном стрессе, не позволяя мембранам митохондрий перейти в состояние высокой проницаемости и “выбросить” в цитозоль содержимое межмембранного пространства.

CoQ10, как средство дополнительной терапии, применяется при ИБС, ХСН, гипертрофической кардиомиопатии, артериальной гипертензии, сахарном диабете 2 типа [42].

Одним из возможных терапевтических механизмов действия CoQ10 при сердечно-сосудистых заболеваниях является его способность улучшать эндотелиальную функцию и оказывать вазодилатирующее действие [41, 42, 43, 67]. В основе этих эффектов лежит способность CoQ10 как увеличивать продукцию, так и снижать инактивацию NO в сосудистом эндотелии. Известно, что CoQ10 эффективно снижает образование супероксид анион радикала в митохондриях, что предотвращает связывание последнего с NO и образование токсичного радикала — пероксинитрита [67]. При этом увеличивается продолжительность существования и биодоступность NO [37]. Интересно, что наличие достаточного количества CoQ10 важно не только в митохондриях, но и структурах аппарата Гольджи.

В серии экспериментов *in vitro* показано, что сниженный уровень CoQ10 в аппарате Гольджи эндотелиальных клеток может привести к разобщению eNOS, вызывая снижение продукции NO и повышение уровня АФК, что ведет к повреждению клеток (например, перекисному окислению липидов) [49]. Защитное действие CoQ10 на эндотелиальные клетки в условиях окислительного стресса связывают также с его способностью модулировать активность как эндотелиальной, так и индуцируемой NOS, обеспечивая оптимальный, нетоксичный уровень NO [66].

Кроме того, показано, что у 70 – 75 % пациентов с заболеваниями сердца уровень CoQ10 понижен. Его нормальный уровень в крови составляет от 0,7 до 1 мкг/мл. Для профилактики недостатка и поддержания нормальной концентрации в плазме необходимо применение CoQ10 в дозах 30 – 60 мг/день, а для достижения оптимального клинического эффекта концентрация CoQ10 в плазме должна быть выше средней в 2 – 4 раза. Высокий уровень содержания CoQ10 в крови необходим для повышения его тканевого содержания и восстановления недостаточной функции митохондрий [30]. Показано, что повышение концентрации CoQ10 в плазме до 4 мкг/мл сопровождается увеличением фракции выброса левого желудочка с 24 до 45 % у пациентов, получавших убихинол. При этом высокое содержание CoQ10 в плазме и увеличение фракции выброса сопровождается значительным улучшением состояния пациентов [20].

Таким образом, CoQ10 имеет несколько *потенциальных точек воздействия* на механизмы развития толерантности к нитратам и нитратиндуцированной эндотелиальной дисфункции: связывание супероксид-аниона в митохондриях (в том числе и посредством активации глутатионредуктазы и СОД) может привести к снижению окислительного ингибирования АДГ-2, нарушению образования пероксинитрита и повышению биодоступности NO [66]; снижение уровня АФК в митохондриях [70] и ингибирование mPTP может обусловить снижение индукции окислительного стресса в цитозоле, ослабление инактивации простаглицинсинтазы [70], нарушение окисления тетрагидриобоптерина и разобщение eNOS, благоприятное влияние на функцию эндотелия; снижение десенсibilизации рГЦ и последующее повышение чувствительности к донаторам NO и эндогенным вазодилаторам. Так как митохондрии являются одним из наиболее важных сайтов, продуцирующих АФК при патологических состояниях, важно то, что клетки со сниженным уровнем CoQ10 могут включать экзогенные молекулы CoQ10 в митохондрии [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предоставленные данные позволяют высказать предположение о том, что *применение CoQ10 может оказаться весьма полезным для предупреждения развития толерантности к нитратам и*

эндотелиальной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, требующей длительного приема нитровазодилаторов. Кроме того, CoQ10 будет также повышать уровень эндогенного CoQ10, который снижается при сердечно-сосудистых заболеваниях, и улучшать энергетический обмен в клетках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ф. Т. Агеев, М. О. Даниелян, В. Ю. Мареев и др., *Сердечная недостаточность*, № 1, 4 – 7 (2004).
2. Д. М. Аронов, Лупанов В. П., *Кардиоваск. тер. профилактикт.*, 4(5), 71 – 78 (2005).
3. А. Е. Березин, *Укр. мед. часопис*, 4(78), 49 – 52 (2010).
4. А. Ф. Ванин, *Биохимия*, 63(7), 924 – 938 (1998).
5. Х. М. Марков, *Пат. физиол.*, № 1, 34 – 39 (1996).
6. С. Ю. Марцевич, *Кардиоваск. тер. и профилактикт.*, 7(3), 101 – 106 (2008).
7. *Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр), Сердечная недостаточность*, № 1, 4 – 41 (2007).
8. Р. Г. Оганов, В. К. Лепяхин, С. Б. Фитилев, *Кардиология*, № 5, 9 – 15 (2003).
9. Е. В. Отрохова, Н. В. Иванова, *Фарматека*, 7(161), 34 – 38 (2008).
10. *Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Рос. кардиол. ж.*, 7(111), 7 – 79 (2014).
11. Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, С. Ю. Заикин, *Кардиология*, № 9, 84 – 91 (1998).
12. J. Abrams, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 16(6), 511 – 514 (2002).
13. F. Akhras, G. Jackson, *Lancet*, 338(9774), 1036 – 1039 (1991).
14. M. Bentinger, M. Tekle, G. Dallner, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 396(1), 74 – 79 (2010).
15. S. M. Bode-Boger, G. Kojda, *Cell Mol. Biol.*, 51(3), 307 – 320 (2005).
16. A. R. Butler, J. H. Ridd, *Nitric Oxide*, 10(1), 20 – 24 (2004).
17. Z. Chen, J. Zhang, J. S. Stamler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99(12), 8306 – 8311 (2002).
18. A. Daiber, T. Munzel, *Antioxid Redox Signal*, 23(11), 899 – 942 (2015).
19. A. Daiber, P. Wenzel, M. Oelze M, T. Münzel, *Clin. Res. Cardiol.*, 97(1), 12 – 20, 2008.
20. A. Daiber, T. Munzel, *Oxidative stress, redoxregulation and NO-bioavailability — experimental and clinical aspects*, Steinkopff Verlag, Darmstadt (2006).
21. A. Daiber, M. Oelze, P. Wenzel, et al., *Pharmacol. Reports*, 61(1), 33 – 48 (2009).
22. C. A. Daly, F. Clemens, J. L. Sendon, et al., *Eur. Heart J.*, 26(10), 996 – 1010 (2005).
23. J. J. Doel, L. J. Ben Godber, R. Eisenthal, R. Harrison, *Biochim. Biophys. Acta*, 1527(1), 81 – 87 (2001).
24. M. Dudek, M. Bednarski, A. Bilska, M. Iciek, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 591(1–3), 203 – 210 (2008).
25. *Effect of metoprolol CR / XL in chronic heart failure: Metoprolol CR / XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*, *Lancet*, 353(9169), 2001 – 2007 (1999).
26. U. Elkayam, F. Bitar, M. W. Akhter, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 9(4), 227 – 241 (2004).
27. U. Elkayam, J. V. Johnson, A. Shotan, et al., *Circulation*, 99(20), 2652 – 2657 (1999).
28. L. Ernster, P. Forsmarc-Andrec, *Clin. Invest.*, 71(8), 60 – 65 (1993).
29. K. E. Fayers, M. H. Cummings, K. M. Shaw, D. W. Laight., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 56(6), 620 – 628 (2003).
30. K. Folkers, S. Vadhanavikit, S. A. Mortensen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82(3), 901 – 904 (1985).
31. P. G. Frank, S. E. Woodman, D. S. Park, M. P. Lisanti, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23(7), 1161 – 1168 (2003).
32. T. Fukui, N. Ishizaka, S. Rajagopalan, et al., *Circ. Res.*, 80(1), 45 – 51 (1997).
33. H. L. Fung, *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 44, 67 – 85 (2004).
34. T. Gori, J. D. Parker, *Circulation*, 106(12), 2404 – 2408 (2002).
35. A. J. Gow, B. P. Luchsinger, J. R. Pawloski, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96(3), 9027 – 9032 (1999).
36. P. W. Griffiths, D. J. Stuehr, *Annu. Rev. Physiol.*, № 57, 707 – 736 (1995).
37. J. R. Huertas, E. Martinez-Velasco, S. Ibáñez, M. López-Frias, et al., *Biofactors*, 9(2–4), 337 – 343 (1999).
38. J. Jankowski, K. Korzeniowska, A. Cieslewicz, A. Jabłeczka, *Pharmacol. Reports*, 68(5), 1015 – 1019 (2016).
39. J. Kahler, A. Ewert, J. Weckmuller, S. Stobbe, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 38(1), 49 – 57 (2001).
40. D. Kim, S. D. Rybalkin, X. Pi, Y. Wang, et al., *Circulation*, 104(19), 2338 – 2343 (2001).
41. L. P. Kozaeva, E. A. Gorodetskaya, E. K. Ruuge, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, № 749, 15 – 19 (2017).
42. A. Kumar, H. Kaur, P. Devi, V. Mohan, *Pharmacol. Ther.*, 124(3), 259 – 268 (2009).
43. U. Landmesser, S. Dikalov, S. R. Price, L. McCann., et al., *J. Clin. Invest.*, 111(8), 1201 – 1209 (2003).
44. G. Lenaz, R. Fato, S. Di Bernardo, D. Jarreta, et al., *Biofactors*, 9(2–4), 87 – 93 (1999).
45. M. Mancuso, F. Coppede, L. Migliore, et al., *J. Alzheimers Dis.*, 10(1), 59 – 73 (2006).
46. J. Marin, M. A. Rodrigues-Martinex, *Pharmacol. Ther.*, 75(2), 111 – 134 (1997).
47. C. R. Molina, J. W. Andresen, R. M. Rapoport, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, № 10, 371 – 378 (1987).
48. H. Mollnau, P. Wenzel, M. Oelze, N. Treiber, et al., *BMC Cardiovasc. Disord.*, № 6, 44 (2006).
49. V. Mugoni, R. Postel, V. Catanzaro, E. De Luca, et al., *Cell*, 152(3), 504 – 522 (2013).
50. T. Münzel, A. Daiber, T. Gori, *Circulation*, 123(19), 2132 – 2144 (2011).
51. T. Münzel, H. Sayegh, B. A. Freeman, M. M. Tarpey, et al., *J. Clin. Invest.*, 95(1), 187 – 194 (1995).
52. T. Münzel, C. Sinning, F. Post, A. Warnholtz, et al., *Ann. Med.*, 40(3), 180 – 196 (2008).
53. T. Münzel, A. Daiber, A. Mülsch, *Circ. Res.*, 97(7), 618 – 628 (2005).
54. T. Münzel, S. Steven, A. Daiber, *Vascul Pharmacol.*, 63(3), 105 – 113 (2014).
55. M. Packer, M. R. Bristow, J. N. Cohn J. N., W. S. Colucci, et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(21), 1349 – 1355 (1996).
56. J. D. Parker, *J. Clin. Invest.*, 113(3), 352 – 354 (2004).
57. A. Qaseem, S. D. Fihn, P. Dallas, S. Williams, et al., *Ann. Intern. Med.*, 157(10), 735 – 743 (2012).
58. N. Sayed, P. Baskaran, X. Ma, F. van den Akker, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(30), 12312 – 12317 (2007).
59. M. Strassburger, W. Block, S. Sulyok, J. Schüller, et al., *Free Radic. Biol. Med.*, 38(11), 1458 – 1470 (2005).
60. D. J. Stuehr, *Biochem. Biophys. Acta*, 1411(2–3), 217 – 230 (1999).
61. B. A. Sussex, N. R. Campbell, M. K. Raju, D. W. McKay, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 56(2), 229 – 234 (1994).
62. K. Sydow, A. Daiber, M. Oelze, Z. Chen, et al., *J. Clin. Invest.*, 113(3), 482 – 489 (2004).
63. A. L. Taylor, S. Ziesche, C. Yancy, P. Carson, et al., *N. Engl. J. Med.*, 351(20), 2049 – 2057 (2004).
64. U. Thadani, *Arch Fam Med.*, 2(8), 880 – 885 (1993).

65. L. Thomson, M. Trujillo, R. Telleri, R. Radi, *Arch. Biochem. Biophys.*, **319**(2), 491 – 497 (1995).
66. K. L. Tsai, Y. H. Huang, C. L. Kao, D. M. Yang, et al., *J. Nutr. Biochem.*, **23**(5), 458 – 468 (2012).
67. M. Turunen, J. Olsson, G. Dallner, *Biochim Biophys Acta*, **1660**(1 – 2), 171 – 199 (2004).
68. L. Walter, H. Miyoshi, X. Leverve, P. Bernard, et al., *Free Radic. Res.*, **36**(4), 405 – 412 (2002).
69. P. Wenzel, H. Mollnau, M. Oelze, E. Schulz, et al., *Antioxid. Redox. Signal.*, **10**(8), 1435 – 1447 (2008).
70. Y.-K. Yang, L.-P. Wang, L. Chen, et al., *Clin. Chim. Acta*, № 450, 83 – 89 (2015).
71. J. Zhang, Z. Chen, F. R. Cobb, J. S. Stamler, *Circulation*, **110**(6), 750 – 755 (2004).

Поступила 07.12.17

MODERN NOTIONS CONCERNING THE MECHANISMS OF NITRATE TOLERANCE DEVELOPMENT: PROSPECTS OF COENZYME Q10 ADMINISTRATION

Sh. P. Abdullaev¹, L. P. Kozaeva², and O. S. Medvedev¹

¹ Department of Fundamental Medicine, Moscow State University, Lomonosovskii prosp. 27/1, Moscow, 119192 Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

Organic nitrates are widely used in clinical treatment of cardiovascular diseases, but the problem of developing tolerance during long-term therapy remains urgent. The analysis of published works shows that the nitrate tolerance development is caused by various mechanisms, including disturbances in neurohormonal regulation of vessel tonus and biochemical pathways of realization of the nitrate effect. This review summarizes the current notions of the mechanisms of nitrate tolerance development and vascular changes during nitrate drug application and analyzes potential efficiency of using coenzyme Q10 for preventing the development of nitrate tolerance and nitrate-induced endothelial dysfunction.

Keywords: organic nitrates; nitrate tolerance; endothelial dysfunction; coenzyme Q10.