

УДК 612.015.3

О. Г. НЕСУКАЙ

/ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна/

Терапевтичний потенціал сірководню як газової сигнальної молекули

Резюме

Останніми роками активно вивчається новий клас біологічно активних речовин – сигнальних молекул – газотрансмітерів, до яких належать оксид азоту (NO), оксид вуглецю (CO) та сірководень (H_2S). Ера вивчення H_2S як сигнальної молекули розпочалась у 1996 році, коли вчені вперше описали можливість синтезу сірководню в тканинах головного мозку і його здатність регулювати функцію нейронів та чинити потужну нейропротекторну дію. Протягом останніх двох десятиліть виявили численні корисні ефекти H_2S у регуляції серцево-судинного гомеостазу, включаючи регуляцію судинного тону, цитопротекцію, ангіогенез, активацію антиапоптотичних, антиоксидантних процесів в організмі та виражену протизапальну дію. З огляду на різноманітні фізіологічні ефекти H_2S , сьогодні спостерігається значне зростання інтересу до розробки препаратів, які сприяють накопиченню цієї важливої сигнальної речовини. Зофеноприл є сучасним інгібітором АПФ, який, за результатами останніх досліджень, забезпечує вивільнення H_2S . Модуляція шляхів метаболізму H_2S при застосуванні зофеноприлу являє собою додатковий позитивний механізм впливу на серцево-судинну систему, не пов'язаний з інгібуванням АПФ, що може пояснити переваги зофеноприлу, які спостерігалися в клінічних дослідженнях.

Ключові слова: сірководень, газотрансмітери, зофеноприл

Останніми роками активно вивчається новий клас біологічно активних речовин – газотрансмітерів (газових медіаторів), які, на відміну від медіаторів, що забезпечують синаптичну передачу інформації від нейрона до нейрона або від нейрона до ефektorної клітини (ацетилхолін, норадреналін тощо), не зв'язуються з рецепторами на поверхні клітин, а взаємодіють безпосередньо із внутрішньоклітинними білками і виконують специфічні регуляторні функції. До газових сигнальних молекул у людини і ссавців належать оксид азоту (NO), оксид вуглецю (CO) та сірководень (H_2S).

Дослідження біологічної дії сірководню наприкінці ХХ століття були присвячені переважно вивченню його токсичних властивостей (токсичність H_2S у 5 разів перевищує таку в CO). Нова ера вивчення H_2S в якості сигнальної молекули розпочалась у 1996 році, коли К. Abe і Н. Kimura вперше в експерименті описали можливість синтезу сірководню в тканинах головного мозку і його здатність регулювати функцію клітин і брати участь в нейромодуляції [1].

H_2S є летючим газом з періодом біологічного напіврозпаду, що вимірюється секундами [2]. H_2S добре розчиняється в ліпофільних речовинах, його розчинність в ліпідах у 5 разів перевершує розчинність у воді. Як газотрансмітер він вільно проходить крізь мембранні структури клітин і не потребує участі специфічних транспортних молекул [3].

В останнє десятиліття стає все більш зрозумілим, що H_2S продукується ендогенно або вводиться екзогенно шляхом використання препаратів, що сприяють його вивільненню. Ендогенний H_2S в організмі людини та тварин синтезується із сірковмісних амінокислот (насамперед L-цистеїну та його дисульфідної форми – цистину, а також D-цистеїну, метіоніну) за участі ферментів цистатіонін-β-синтази (CBS), цистатіонін-γ-лази (CSE) та 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази (3MST) [4, 5]. Ферменти синтезу H_2S наяв-

ні у багатьох органах і тканинах, відтак його біологічна дія дуже різноманітна. Хоча CSE було вперше виявлено у мозку, розташування CSE та CBS не є специфічним для конкретних органел, тоді як 3MST розташована в основному в мітохондріях.

H_2S відіграє вирішальну роль у глобальній функції органів та гомеостазі, бере участь у широкому спектрі фізіологічних та патофізіологічних процесів, таких як регулювання артеріального тиску, антиоксидантний та протизапальний ефект, регуляція центральної нервової системи, органів дихання, шлунково-кишкової системи та нирок (рис. 1).

Дані наукових досліджень останнього десятиріччя свідчать, що рівень вільного H_2S у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями знижується [6, 7], що дозволяє припустити, що збільшення концентрації цієї речовини може стати потенційною терапією, що дозволить отримати позитивний вплив на перебіг різних кардіологічних захворювань.

Протягом останніх двох десятиліть дослідження, в яких вивчалися донори H_2S та можливості генетичних модифікацій ферментів, причетних до його синтезу, виявили численні корисні ефекти H_2S у підтримці серцево-судинного гомеостазу, включаючи регуляцію судинного тону, цитопротекцію, нейромодуляцію, ангіогенез, активацію антиапоптотичних, антиоксидантних процесів в організмі та виражену протизапальну дію.

Як показали численні дослідження, однією з систем, де сірководень відіграє ключову роль як сигнальна молекула, є серцево-судинна система, зокрема кровеносні судини. Здійснюючи свою регуляторну дію в судинах артеріального русла, він бере активну участь у регуляції артеріального тиску. Вазодилатація опосередкована різними механізмами – відкриттям калієвих каналів, блокадою потенціалозалежних Ca^{2+} -каналів, підвищенням

продукції або активності факторів, які виділяє ендотелій. У механізмі впливу сірководню на судини важливе місце посідає його антиоксидантна дія: гальмування утворення реактивних форм кисню і підвищення активності антиоксидантних ферментів. Шляхом взаємодії із фактором росту ендотелію судин (VEGF) сірководень стимулює ангиогенез, а також гальмує розвиток атеросклерозу [4]. Кардіопротективна дія H_2S в умовах ішемії / реперфузії серця пов'язана з пригніченням кальційіндукованого відкриття мітохондріальної пори у міокарді. Встановлено, що сірководень бере участь у центральній регуляції дихання і сприяє релаксації периферійних бронхіол. Численні публікації присвячені ролі H_2S у регуляції функцій травної системи та в патогенезі шлунково-кишкових захворювань: контролює моторику і тонус судин шлунково-кишкового тракту, забезпечує цілісність слизової оболонки шлунка та кишечника (ульцеропротективна дія), бере участь у медіації болю, імунних та запальних процесах. Важливе значення сульфід водню має також у нирках і сечовидільних шляхах. Як було сказано вище, нирки ефективно продукують H_2S переважно з D-цистеїну [9, 14]. Сірководень регулює видільну функцію нирок, впливаючи на клубочкову фільтрацію і гальмуючи транспортери натрію в клітинах канальців, діє на звільнення реніну юктагломерулярними клітинами, модулюючи артеріальний тиск.

З огляду на різноманітні фізіологічні ефекти H_2S , сьогодні спостерігається значне зростання інтересу до розробки препаратів, які сприяють накопиченню цієї важливої сигнальної речовини. Ці препарати розглядають не тільки як інструменти для проведення нових наукових досліджень, а й як потенційні терапевтичні засоби. Більшість розробок та досліджень хімічних сполук, що здатні генерувати H_2S , відбулися протягом останнього десятиріччя. Сьогодні хіміки та фармакологи використовують різні структурні фрагменти, щоб створити сполуки, призначені для вивільнення H_2S у різноманітних фізіологічних і патологічних умовах. Більшість зусиль спрямована на створення так званих гібридних молекул. Останні є сполуками, що містять фрагменти добре відомих препаратів, ковалентно обмежених групами, здатними вивільнювати H_2S .

Цікаво, що є численні відомі ліки, які містять сірчані частини. Можна припустити, що препарати, що містять у своїй структурі сірку, можуть вивільняти H_2S або впливати на його ендогенну продукцію. Можливість вивільнення H_2S із лікарських препаратів може посилити їх біологічну активність та забезпечити додаткові терапевтичні переваги в лікуванні серцево-судинних захворювань.

На сьогоднішній день вивчається понад 20 сполук, націлених на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, і група інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) є наріжним каменем у лікуванні серцево-судинних захворювань. Перший іАПФ, каптоприл, був запатентований і затверджений для клінічного використання в 1980 році. Хімічна структура каптоприлу містить тіол, у плазмі каптоприл утворює дисульфід або вступає в реакцію з цистеїном та глутатіоном із утворенням змішаних дисульфідів, представляючи таким чином джерело сірки сульфан. Однак можливе залучення сульфідної сигналізації до ефектів, що залежать від каптоприлу, нині залишається не доведеним [8].

Єдиний лікарський засіб, що з 2000 року широко застосовується в повсякденній клінічній практиці – сірковмісний іАПФ

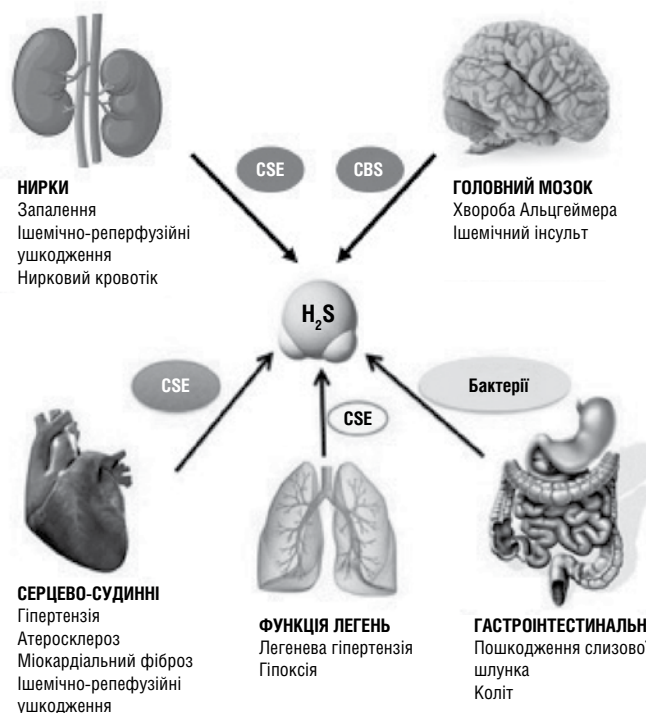


Рис. 1. Патологічні процеси, пов'язані з порушеннями метаболізму H_2S

зофеноприл, відомий в Україні як Зокардіс, за результатами останніх досліджень забезпечує вивільнення H_2S . Сприятливі ефекти препарату, що продемонстровані в клінічних дослідженнях, були опосередковані, зокрема, завдяки сигнальній дії H_2S [9]. В експериментальних роботах встановлено, що зофеноприл захищає від ішемічно-реперфузійного ушкодження міокарда та покращує ендокардіальний кровотік після ішемії міокарда [10]. Також доведена потужна здатність препарату стимулювати ангиогенез коронарних артерій [11]. Повідомлялось також про протизапальну та антиапоптотичну дію зофеноприлу у зв'язку з вивільненням H_2S [12, 13].

Зофеноприл – сірковмісний інгібітор АПФ, піддається гідролізу і утворює активний метаболіт зофеноприлат, що містить тіолову групу й має дві стереоізомерні форми. S-зофеноприлат гальмує АПФ, що забезпечує ефективне зниження артеріального тиску (АТ). R-зофеноприлат не знижує АТ в експериментах на тваринах. Однак під час проведення досліджень каротидних артерій та аорти щурів із спонтанною гіпертензією було виявлено, що ацетилхолін-індукована вазорелаксація (яка зменшується при спонтанній гіпертензії) однаково ефективно зберігається на фоні додавання як R-, так і S-зофеноприлату. Тому R-форма, позбавлена інгібіторної дії АПФ, може діяти на рівні судин через шляхи збільшення вивільнення H_2S . Ця гіпотеза додатково підтверджується тим, що рівні H_2S , виявлені в тканинах і плазмі тварин при введенні R-зофеноприлату, були ідентичними рівню, який спостерігали в групі, що отримувала S-зофеноприлат. Таким чином, модуляція шляхів метаболізму H_2S при застосуванні зофеноприлу являє собою додатковий позитивний механізм впливу на серцево-судинну систему, не пов'язаний з інгібуванням АПФ. З клінічної точки зору важливо зазначити, що зофеноприл, але не раміприл

або периндоприл, покращує потік залежну вазодилатацію у пацієнтів із АГ [14–16]. Це означає, що судинний ефект зофеноприлу включає додатковий механізм (механізми), не пов'язаний з інгібуванням АПФ.

Протягом останнього десятиріччя з'явилося багато нових даних, які свідчать про те, що сірководень є сигнальною молекулою, яка регулює релаксацію судин, чинить кардіо- і вазопротективну, а також нейропротективну, антиоксидантну, протизапальну й антиапоптотичну дію, бере участь у патогенезі багатьох захворювань. Сьогодні відбувається сплеск науково-дослідної діяльності, спрямованої на розробку нових донорів H_2S . Перелік потенційних терапевтичних мішеней широкий, але багато з них зосереджено на серцево-судинній системі, а також на протизапальних, нейропротекторних та нефропротекторних ефектах відновлення синтезу H_2S . Побоявання щодо токсичності цієї газоподібної субстанції, без сумніву, були перешкодою для розвитку лікарських засобів у цій галузі, але коли накопичилося достатньо наукових даних щодо фізіологічної ролі H_2S та наслідків зниження рівня цієї речовини сумніви щодо доцільності впливу на вказану ланку патогенезу багатьох захворювань було подолано. Ендогенні шляхи синтезу H_2S стали добре зрозумілими, як і важлива роль H_2S у процесах мітохондріального дихання. Додаткова роль сірководню у сприянні загоєнню ран, зменшенні запалення, захисті тканин від ішемічно-реперфузійних пошкоджень вказує на значний потенціал препаратів, що впливають на його вивільнення. Саме тому сьогодні є вагомі докази того, що лікарські засоби, які здатні позитивно впливати на H_2S пов'язані процеси нейротрансмісії, можуть значно розширити можливість фармакотерапії при досить широкому спектрі захворювань [17, 18]. В цілому ці дані підтверджують, що H_2S відіграє важливу роль у серцево-судинному гомеостазі та є доказом концепції для розробки вивільняючих H_2S терапевтичних засобів у терапії серцево-судинних захворювань. Сульфгідрильний іАПФ зофеноприл (Зокардіс) сьогодні є єдиним дозволеним до клінічного застосування лікарським засобом, що має не пов'язаний з основним механізмом дії (інгібуванням АПФ) механізм регулювання вивільнення H_2S , який забезпечує особливі кардіо- та вазопротекторні властивості [19].

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Резюме

Терапевтический потенциал сероводорода как газовой сигнальной молекулы

Е. Г. Несукай

ГУ ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско», Киев, Украина

В последние годы активно изучается новый класс биологически активных веществ – сигнальных молекул – газотрансмиттеров, к которым относятся оксид азота (NO), оксид углерода (CO) и сероводород (H_2S). Эра изучения H_2S как сигнальной молекулы началась в 1996 году, когда ученые впервые описали возможность синтеза сероводорода в тканях головного мозга и его способность регулировать функцию нейронов и оказывать мощное нейропротекторное действие. В течение последних двух десятилетий выявили многочисленные полезные эффекты H_2S в регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза, включая регуляцию сосудистого тонуса, цитопротекцию, ангиогенез, активацию антиапоптотических, антиоксидантных процессов в организме и выраженное противовоспалительное действие. Учитывая различные физиологические эффекты H_2S , сегодня наблюдается значительный рост интереса к разработке препаратов, которые способствуют накоплению этого важного сигнального вещества. Зофеноприл является современным ингибитором АПФ, который, по результатам последних исследований, обеспечивает высвобождение H_2S . Модуляция путей метаболизма H_2S при применении зофеноприла представляет собой дополнительный положительный механизм влияния на сердечно-сосудистую систему, не связанный с ингибированием АПФ, что может объяснить преимущества зофеноприла, которые наблюдались в клинических исследованиях.

Ключевые слова: сероводород, газотрансмиттеры, зофеноприл

Список використаної літератури

1. Abe K. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator / K. Abe, H. Kimura // J. Neurosci. – 1996. – No. 16. – P. 1066–1071.
2. The cardioprotective actions of hydrogen sulfide in acute myocardial infarction and heart failure / D. J. Polhemus, J. W. Calvert, J. Butler, D. J. Lefer // Scientifica (Cairo). – 2014. – Vol. 2014. – P. 768607.
3. Hydrogen Sulfide (H₂S)-Releasing Compounds: Therapeutic Potential in Cardiovascular Diseases / L. Zhang, Y. Wang, Y. Li [et al.] // Front. Pharmacol. – 2018. – No. 9. – P. 1066. DOI: 10.3389/fphar.2018.01066
4. Сукманський О. І. Сірковмісні газові сигнальні молекули / О. І. Сукманський // Фізіол. журн. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 106–117.
5. Szabo C. A timeline of hydrogen sulfide (H₂S) research: from environmental toxin to biological mediator / C. Szabo // Biochem. Pharmacol. – 2018. – No. 149. – P. 5–19. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.09.010
6. Low levels of hydrogen sulfide in the blood of diabetes patients and streptozotocin-treated rats causes vascular inflammation? / S. K. Jain, R. Bull, J. L. Rains [et al.] // Antioxid Redox Signal. – 2010. – No. 12. – P. 1333–1337.
7. A novel hydrogen sulfide prodrug, SG1002, promotes hydrogen sulfide and nitric oxide bioavailability in heart failure patients / D. J. Polhemus [et al.] // Cardiovasc Ther. – 2015. – No. 33. – P. 216–226.
8. Hydrogen Sulfide in Pharmacotherapy, Beyond the Hydrogen Sulfide-Donors / Zaorska E., Tomasova L., Koszelewski D. [et al.] // Biomolecules. – 2020. – No. 20. – P. 323. DOI: 10.3390/biom10020323
9. Hydrogen sulfide accounts for the peripheral vascular effects of zofenopril independently of ACE inhibition / M. Bucci, V. Vellecco, A. Cantalupo [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2014. – No. 102. – P. 138–147. DOI: 10.1093/cvr/cvu026
10. Zofenopril protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by increasing nitric oxide and hydrogen sulfide bioavailability / E. Donnarumma, M. J. Ali, A. M. Rushing [et al.] // J. Am. Heart. Assoc. – 2016. – No. 5. – P. e003531
11. Characterization of zofenoprilat as an inducer of functional angiogenesis through increased H₂S availability / E. Terzuoli, M. Monti, V. Vellecco [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2015. – No. 172. – P. 2961–2973.
12. The sulphhydryl containing ACE inhibitor Zofenoprilat protects coronary endothelium from Doxorubicin-induced apoptosis / M. Monti, E. Terzuoli, M. Ziche, L. Morbidelli // Pharmacol. Res. – 2013. – No. 76. – P. 171–181.
13. H₂S dependent and independent anti-inflammatory activity of zofenoprilat in cells of the vascular wall / M. Monti, E. Terzuoli, M. Ziche, L. Morbidelli // Pharmacol. Res. – 2016. – No. 113. – P. 426–437.
14. Effect of Sulphydryl and non-Sulphydryl Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Endothelial Function in Essential Hypertensive Patients / A. F. Pasini, U. Garbin, M. C. Nava [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2007. – Vol. 20, Issue 4. – P. 443–450
15. Влияние ингибиторов АПФ зофеноприла и периндоприла на показатели окислительного стресса и эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / А. Г. Плисюк, Н. Е. Арзамасцева [и соавт.] // Сердце. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 367–370.
16. Зофеноприл в терапии больных с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца. Влияние на окислительный стресс и поток-зависимую вазодилатацию / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников [и соавт.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (3). – С. 15–21.
17. Hydrogen sulfide-releasing therapeutics: translation to the clinic / J. L. Wallace, D. Vaughan, M. D'Arcy [et al.] // Antioxid Redox Signal. – 2018. – No. 28. – P. 1533–1540
18. Kang S. C. Hydrogen Sulfide as a Potential Alternative for the Treatment of Myocardial Fibrosis / S. C. Kang, E.-H. Sohn, S. R. Lee // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2020. – Vol. 2020. – Article ID 4105382, P. 14 DOI: 10.1155/2020/4105382
19. Zofenopril Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Increasing Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide Bioavailability / E. Donnarumma [et al.] // J. Am. Heart. Assoc. – 2016. – No. 5 (7).

Summary

Therapeutic potential of hydrogen sulfide as a gas signaling molecule

O. G. Nesukai

National Scientific Center M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Kyiv, Ukraine

Last years, a new class of biologically active substances - signaling molecules, so called endogenous gasotransmitters, which include nitric oxide (NO), carbon monoxide (CO) and hydrogen sulfide (H₂S), were widely investigated. The era of H₂S investigations as a signaling molecule began in 1996, when it was demonstrated the possibility of hydrogen sulfide synthesis in brain, and its ability to regulate neuronal function and exhibit potent neuroprotective effects. Over the past two decades, it have been revealed a lot of beneficial effects of H₂S in the regulation of cardiovascular homeostasis, including regulation of vascular tone, cytoprotection, angiogenesis, activation of antiapoptotic and antioxidant processes in the human body and a pronounced anti-inflammatory effect. Tacking in consideration various physiological effects of H₂S, today there is a significant increase of interest to the development of new medicines, which promote the accumulation of this important signaling substance. Zofenopril is a modern ACE inhibitor, which according to recent studies provides the release of H₂S. Modulation of H₂S metabolic pathways with zofenopril is an additional positive mechanism of action on the cardiovascular system that is not associated with ACE inhibition, which may explain it benefits observed in clinical trials.

Key words: hydrogen sulfide, gasotransmitters, zofenopril