

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2017

Н. И. Ткачева<sup>1</sup>, С. В. Морозов<sup>1, 2</sup>, В. В. Ломиворотов<sup>3</sup>, И. А. Григорьев<sup>1, 3</sup>

## ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ — ДОНОРЫ СЕРОВОДОРОДА — С КАРДИОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ (ОБЗОР)

<sup>1</sup> ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Россия, 630090, Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 9;

e-mail: yaroshen@nioch.nsc.ru

<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет, Россия, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

<sup>3</sup> ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Россия, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

В обзоре обобщены литературные данные об органических соединениях — донорах сероводорода, в том числе гибридных соединениях, и их роли в кардиопротекции.

**Ключевые слова:** сероводород; органические H<sub>2</sub>S-доноры; гибридные соединения; сердечно-сосудистая система; кардиопротекция.

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой одну из самых серьёзных проблем для мировой медицины. Заболевания сердечно-сосудистой системы, такие как атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), воспалительные заболевания сердца и его пороки, а также заболевания сосудов широко распространены и характеризуются высокой смертностью [1]. Несмотря на совершенствование хирургических технологий, включая использование кардиоopleгии и новых препаратов для анестезии, риск повреждения миокарда связан с нарушением микроциркуляции, апоптозом и воспалением [2]. Поэтому защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения является одной из наиболее серьёзных проблем в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Одним из современных перспективных направлений в кардиопротекции является использование сероводорода. Сероводород (H<sub>2</sub>S), наряду с монооксидом азота и монооксидом углерода, относится к классу внутриклеточных сигнальных молекул, газотрансмиттеров, регулирующих многие физиологические и патофизиологические процессы в организме [3]. Эти молекулы образуются эндогенно с участием ферментов, обладают высокой способностью проникать через клеточные мембраны, участвуют в молекулярном механизме передачи сигнала. Многочисленные фундаментальные исследования сероводорода как сигнальной молекулы, начатые в 1996 г., выявили важную роль этой молекулы в регуляции сердечно-сосудистой, нервной, иммунной, желудочно-кишечной и других систем организма [4 – 6].

В сердечно-сосудистой системе сероводород влияет на вазодилатацию, ангиогенез, регуляцию артериального давления, пролиферацию и апоптоз, оказывает кардиопротекторное действие при повреждениях, связанных с ишемией-реперфузией [7, 8]. Цитопротекторная активность сероводорода продемонстрирована на различных экспериментальных моделях [9, 10]. Считается, что активация K<sup>+</sup>(АТФ)-каналов, регуляция митохондриального дыхания и цитопротективных генов (Nrf-2) являются основными механизмами кардиопротективного эффекта сероводорода [11]. Сероводород оказывает preconditionирующий эффект в отношении ишемически-реперфузионного повреждения посредством активации сарколеммальных калиевых каналов и увеличения синтеза внутриклеточного оксида азота [12].

Выявленные эффекты сероводорода свидетельствуют о его высоком терапевтическом потенциале [13, 14]. Широкое развитие получили работы по синтезу соединений — доноров H<sub>2</sub>S, которые могут рассматриваться как в качестве средств для исследования его биологической роли в организме, так и в качестве новых перспективных препаратов для терапии различных патологий сердечно-сосудистой системы. Выявление роли H<sub>2</sub>S в регуляции артериального давления привело к поиску и созданию принципиально новой группы антигипертензивных препаратов.

Возможные молекулы-претенденты на роль новых лекарственных средств должны быть хорошо растворимы в воде; обладать пролонгированным действием, что возможно при достаточно медленном высвобождении сероводорода молекулой-донором в условиях *in vivo*, не должны оказывать токсического действия и не должны быстро метаболизироваться в организме [15]. В этом отношении заслуживают внимания органические соединения природного и синтетического происхождения. Доноры сероводорода представлены как соединениями, которые генерируют сероводород, и их терапевтическое действие обусловлено только этим процессом, так и гибридными

полифункциональными соединениями, содержащими в структуре  $H_2S$ -генерирующий фрагмент и фрагмент известного лекарственного препарата или другого биологически активного соединения.

В обзоре отражены данные поисковых исследований, направленных на изыскание органических доноров сероводорода, перспективных для создания эффективных средств для кардиопротекции.

### **Влияние сероводорода на сердечно-сосудистую систему**

Сероводород в организме человека и животных генерируется ферментативными и неферментативными путями. Установлено, что ферментативно сероводород синтезируется из L-цистеина и гомоцистеина под действием цистатионин-бета-синтазы (Cystathionine Beta Synthase, CBS), цистатионин-гамма-лиазы (Cystathionine Gamma Lyase, CSE) и 3-меркаптопирувата сульфуртрансферазы [16], а также из D-цистеина под действием 3-меркаптопируват сульфуртрансферазы и оксидазы D-аминокислот [17]. CBS проявляет наибольшую активность в тканях головного мозга, CSE преобладает в тканях сердца [18] и гладкомышечных и эндотелиальных клетках стенок кровеносных сосудов [19, 20]. Кроме этого, в тканях сердца  $H_2S$  образуется при участии фермента 3-меркаптопируват сульфуртрансферазы, активной как в цитозоле, так и в митохондриях клетки [16]. Неферментативным путем сероводород образуется из глюкозы, глутатиона, неорганических и органических полисульфидов и элементарной серы.

Одним из наиболее изученных эффектов сероводорода в сердечно-сосудистой системе является способность индуцировать релаксацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и снижать артериальное давление [19]. Сероводород обладает вазодилаторным действием [21 – 23], однако имеются данные, что при низких концентрациях он может проявлять констрикторный эффект [23, 24]. Основным механизмом расслабления сосудистых гладких мышц связывают с активацией  $K^+$ (АТФ)-каналов и гиперполяризацией мембраны гладкомышечных клеток [19]. Также показано, что в сердечно-сосудистой системе при расслаблении сосудистых гладкомышечных клеток  $H_2S$  действует совместно с другим трансммиттером — монооксидом азота [21]. В ряде исследований показано, что сероводород оказывает противотромботическое действие, ингибируя различные стадии активации тромбоцитов и образование тромбов [25 – 27]. В экспериментах *in vitro* продемонстрирована антикоагулянтная активность сероводорода, обусловленная увеличением времени свертывания крови, снижением скорости полимеризации фибрина и стимуляцией фибринолиза в плазме крови человека [28].

Установлено, что  $H_2S$  вызывает апоптоз и ингибирует *in vivo* и *in vitro* пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [29, 30]. Проапоптотические свойства сероводорода могут быть важны для предотвращения пролиферации клеток при некоторых заболеваниях, таких как окклюзия сосудистого трансплантата, гиперплазия неинтимы и атеросклероз [8, 31].

В ряде исследований показано, что  $H_2S$  *in vitro* и *in vivo* способствует ангиогенезу, стимулируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [32].

Противоатеросклеротическое действие сероводорода оказывает различными путями — снижает воспаление, ослабляет окислительный стресс, ингибирует адгезию тромбоцитов крови и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [33]. Экзогенно применяемый  $H_2S$  уменьшает размер атеросклеротической бляшки [34], подавляет развитие гиперплазии неинтимы [35], снижает уровень кальция в сосудах [36], подавляет образование пенных клеток [37, 38].

Кардиопротекторные свойства сероводорода продемонстрированы на клетках, изолированном сердце и разных моделях ишемии и сердечной недостаточности [9]. Сероводород защищает сердце от аритмии, индуцируемой ишемией/реперфузией [39], ингибирует прогрессию апоптоза после ишемии/реперфузии [40], уменьшает размер зоны инфаркта у лабораторных животных [41, 42]. Экзогенный  $H_2S$  ослабляет развитие гипертрофии сердца у гипертензивных крыс [43], на первичных культурах кардиомиоцитов крыс установлено, что предобработка сероводородом предотвращает их гипертрофию [44]. В ряде работ показано, что кардиопротекторный эффект  $H_2S$  в условиях preconditionирования [45 – 47] более сильный, чем при пост-ишемической обработке [47]. Активизация эндогенных механизмов стресс-протекции, реализуемых посредством ишемического preconditionирования, является одним из перспективных направлений защиты организма при кардиохирургических вмешательствах.

Таким образом, важная роль сероводорода в регуляции разнообразных физиологических процессов сердечно-сосудистой системы направила внимание исследователей на поиск и разработку соединений — экзогенных доноров  $H_2S$  [15, 48, 49].

### **Органические соединения — доноры $H_2S$**

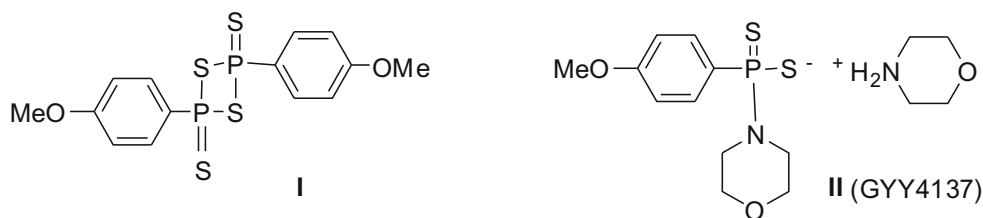
В качестве доноров  $H_2S$  для исследований в основном используют гидросульфид натрия (NaHS) или сульфид натрия ( $Na_2S$ ), так называемые классические доноры. Можно полагать, что образование эндогенного  $H_2S$  в клетках происходит значительно медленнее и в меньших количествах, чем выделяется из неорганических сульфидов, поэтому они не могут эффективно имитировать биологические эффекты эндогенного сероводорода. Кроме того, резкое повышение концентрации  $H_2S$  при использовании неорганических сульфидов может оказывать негативное побочное действие на организм. В частности, быстрое выделение  $H_2S$  может вызывать резкое падение артериального давления в условиях *in vivo*. Поэтому NaHS и  $Na_2S$  являются малопродуктивными для терапевтиче-

ских целей. Органические соединения, как природного, так и синтетического происхождения, способны выделять  $H_2S$  в физиологических условиях с контролируемой скоростью [15].

Так, к донорам сероводорода природного происхождения, генерирующим  $H_2S$  химически или ферментативно в организме человека, относятся органические полисульфиды чеснока (*Allium sativum*) — S-аллилцистеин (SAC), диаллилдисульфид (DADS), диаллилтрисульфид (DATS), аллилметилдисульфид, аллицин, Z- и E-аджоены [50], природные изотиоцианаты из овощей семейства капустных (*Brassicaceae*) — сульфорафан, эруцин, бензилизотиоцианат, 4-гидроксibenзилизотиоцианат, аллилизотиоцианат [51]. Природные изотиоцианаты, DADS, DATS выделяют сероводород в присутствии тиолов и тиолсодержащих соединений и их биологическое действие на сердечно-сосудистую систему, по крайней мере отчасти, происходит вследствие генерируемого ими  $H_2S$  [50, 51]. Так, DADS и DATS оказывают вазорелаксирующее действие на аорту крыс [50], DATS оказывает защитный эффект при ишемии миокарда мышей [52], S-аллилцистеин проявляет кардиопротекторное действие на модели острого инфаркта миокарда у крыс, заключающееся в уменьшении зоны инфаркта и желудочковой гипертрофии [53]. В качестве донора  $H_2S$  рассматривается природный антиоксидант с противовоспалительными и цитопротекторными свойствами  $\alpha$ -липоевая кислота, предотвращающая *in vitro* постишемическую аритмию, что связано с ее влиянием на метаболизм серы и выделением  $H_2S$  [54, 55]. Потенциальными донорами сероводорода могут быть органические полисульфиды из других природных объектов [56].

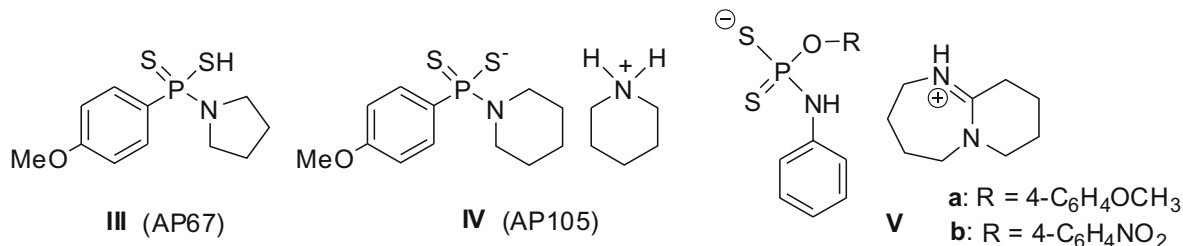
В литературе представлены данные по синтетическим органическим донорам сероводорода различного типа: реагент Лавессона (**I**, 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитадифосфетан 2,4-дисульфид) [57], соединение GYY4137 (**II**, морфолин-4-иум (4-метоксифенил)морфолин-4-илфосфинодитиоат) и его производные [58–60], производные 1,2-дителиол-3-тиона [61–63], аналоги цистеина [64], тиоаминокислоты [65], N-бензоил-тиобензамиды [66, 67], *ner*-тиолы [68, 69], дитиопероксиангидриды [70], арилтиоамиды [71], арилизоцианаты [72], S-ароилтиооксимы [73], фотоконтролируемые доноры сероводорода [74, 75].

Ограниченное использование реагента **I** связано с его слабой растворимостью в водных растворах и неконтролируемым выделением  $H_2S$  [57].



Первой синтетической органической водорастворимой молекулой, обладающей способностью медленно выделять сероводород, является соединение **II**, которое широко применяется в исследованиях по изучению биологической роли  $H_2S$ . **II**, в отличие от  $NaHS$ , медленно выделяет  $H_2S$  при гидролизе, что продемонстрировано в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. **II** обладает сосудорасширяющим действием [76], снижает *in vivo* сосудистое воспаление и окислительный стресс, улучшает эндотелиальную функцию и уменьшает образование атеросклеротических бляшек у апо E-дефицитных мышей [77], уменьшает фиброз миокарда [78]. **II** ингибирует вызванный окислительным стрессом нарушения функции митохондрий [79].

Ряд производных **II** — соединения AP67 (**III**, (4-метоксифенил)пирролидин-1-илфосфинодитионовая кислота) и AP105 (**IV**, пиперидиниум (4-метоксифенил)пиперидин-1-илфосфинодитиоат) генерируют  $H_2S$  более эффективно по сравнению с **II** и применяются в экспериментальных целях [59].

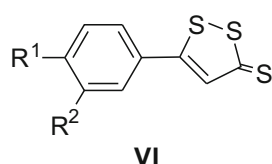


Соединение **III** ингибирует перекисное окисление липидов и может быть перспективным для профилактики и лечения атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [80].

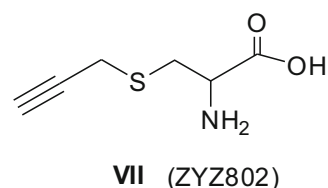
Синтезирована серия O-алкил- и O-арилзамещенных N-фенилфосфородитиоатов типа **V**, структурных аналогов **II**, проявляющих  $H_2S$ -генерирующие свойства [60]. Арилзамещенные фосфородитиоаты **Va** и **Vb** медленно выделяют сероводород при гидролизе и по  $H_2S$ -генерирующим свойствам похожи на соединение **II**. Биологические испытания соединений **Va** и **Vb** показали, что они проявляют заметное защитное действие в отношении  $H_2O_2$ -индуцированного окислительного повреждения в H9c2 миоцитах [60].

1,2-Дителиол-3-тионы хорошо известны по спектру биологической активности, включая антибактериальную, противораковую, противоревматическую и др. [81]. Есть данные, что дителиолтионы могут оказывать кардиопротекторное действие.

текторное действие, повышая устойчивость кардиомиоцитов человека и крыс к окислительному и электрофильному стрессу и доксорубин-индуцированной токсичности, защищают сосудистые гладкомышечные клетки крыс линии A10 от окислительного стресса, индуцированного пероксинитритом и акролеином [82], анетолдитиолтион (ADT, **VIa**) снижает кровяное давление у гипертензивных крыс [83]. Соединения с 1,2-дителиол-3-тионовым фрагментом типа **VI** относятся к донорам сероводорода, которые генерируют сероводород в результате гидролиза [15]. Эти соединения редко используются в качестве самостоятельных доноров сероводорода, но нашли широкое применение в качестве H<sub>2</sub>S-генерирующих фрагментов для синтеза гибридных молекул с целью создания терапевтических препаратов. Наиболее часто для этих целей используют 4-гидроксифенил-1,2-дителиол-3-тион (ADT-OH, **VIb**), который способен медленно выделять сероводород *in vitro* и *in vivo*, причем выделение H<sub>2</sub>S происходит намного медленнее, чем в случае NaSH [61]. Для других арилдителиол-3-тионов (ACS48, **VIc**) и (ACS50, **VI d**) способность выделять H<sub>2</sub>S подтверждена экспериментально [62].



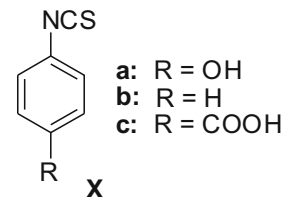
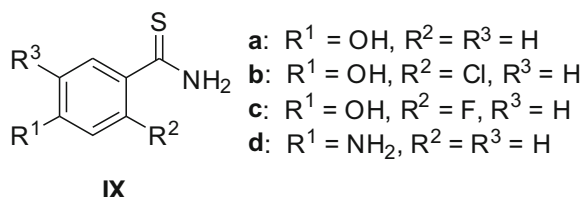
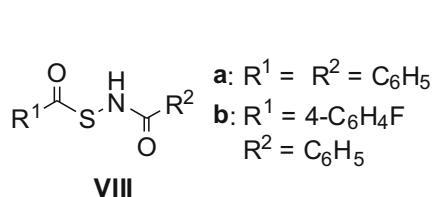
- a:** (ADT): R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H  
**b:** (ADT-OH): R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H  
**c:** (ACS48): R<sup>1</sup> = COOH, R<sup>2</sup> = H  
**d:** (ACS50): R<sup>1</sup> = OCH<sub>2</sub>COOH, R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub>



Кардиопротекторными свойствами, обусловленными выделяемым H<sub>2</sub>S, обладает S-пропаргил-цистеин (ZYZ802, **VII**) [64, 84], структурный аналог основного серосодержащего соединения “состаренного” экстракта чеснока S-аллилцистеина [85]. По своим кардиопротекторным свойствам **VII** превосходит S-аллилцистеин [84], существенно уменьшает размер зоны инфаркта миокарда, улучшает деятельность сердечной функции и ингибирует апоптоз кардиомиоцитов на модели сердечной недостаточности у крыс [86]. Кроме того, **VII** снижает индуцированное липополисахаридами (ЛПС) воспаление в клетках сердца линии **H9c2**, индуцирует ангиогенез и может быть перспективен для профилактики и лечения воспалительных заболеваний сердца и в терапии ишемических заболеваний [87, 88].

Общее ограничение для многих широко используемых доноров сероводорода — неконтролируемое выделение H<sub>2</sub>S — либо быстрое, либо медленное, что затрудняет достижение устойчивой контролируемой концентрации сероводорода и может приводить к различным проблемам в исследовании биологической роли сероводорода, а также ограничивает его терапевтический потенциал. Поэтому поиск и создание новых доноров сероводорода, устойчивых в водном растворе, нетоксичных, с контролируемым выделением сероводорода, является актуальной задачей, и исследования в этом направлении активно развиваются.

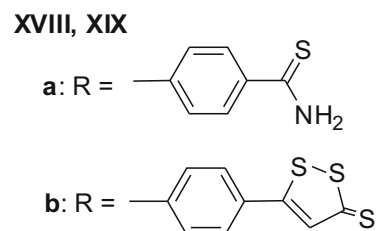
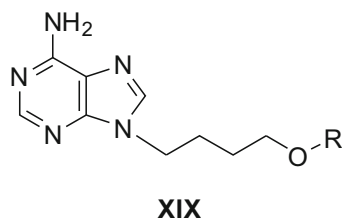
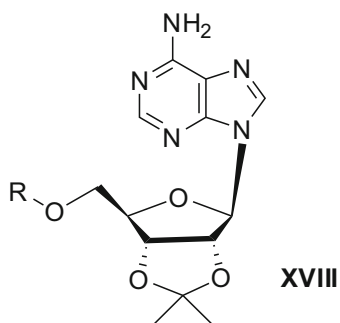
N-Бензоилтиобензамиды типа **VIII** относятся к тиол-активируемым донорам сероводорода, они стабильны в водных растворах и в присутствии L-цистеина контролируемо выделяют H<sub>2</sub>S [66, 67]. Соединения **VIIIa, b** проявляют существенную цитопротекторную активность в эксперименте на клеточной модели окислительного стресса и кардиопротекторный эффект на модели ишемии/реперфузии миокарда у мышей [67].



К тиол-активируемым донорам сероводорода также относятся арилатиоамиды типа **IX**, которые обладают способностью выделять H<sub>2</sub>S в присутствии L-цистеина, сравнимой с таковой для DADS и морфолинового аналога соединения **IV** (GYY 4137) [71]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что 4-гидроксибензтиоамид **IXa** полностью ингибирует норадреналин-индуцированную вазоконстрикцию в изолированной аорте крыс, вызывает дозозависимую гиперполяризацию мембран человеческих гладкомышечных клеток и значительно снижает систолическое артериальное давление у нормотензивных анестезированных крыс после его перорального назначения [71]. Также в эксперименте *in vivo* на анестезированных кроликах показано, что **IXa** уменьшает размер зоны инфаркта [89]. Следует отметить, что соединение **IXa**, наряду с дителиолтионом **VIb**, широко используется в качестве H<sub>2</sub>S-выделяющего фрагмента для синтеза гибридных соединений [90, 91].

Еще одним классом тиолактивируемых H<sub>2</sub>S-доноров являются синтетические изотиоцианаты типа **X** [72]. Показано, что соединения **Xb** и **Xc** медленно генерируют H<sub>2</sub>S и обладают вазорелаксирующим и гипотензивным свойствами [72], а соединение **Xc**, кроме того, проявляет кардиопротекторный эффект в опытах *ex vivo* на модели ишемии/реперфузии изолированного сердца крысы [92]. Полученные результаты позволяют рассматривать изотиоцианаты в качестве перспективных структур для исследования биологической роли H<sub>2</sub>S в организме и создания препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Также, соединение **Xa** используется в качестве H<sub>2</sub>S-выделяющего фрагмента для синтеза гибридных молекул [90].

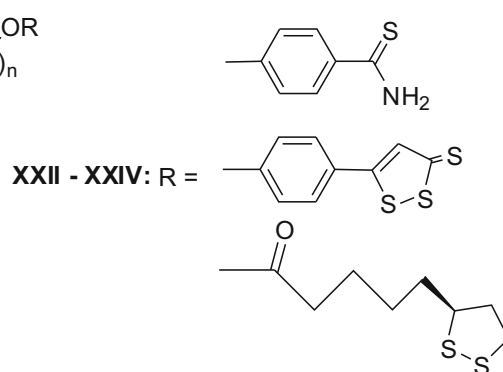
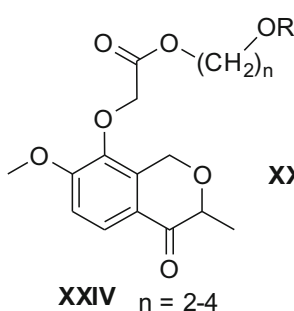
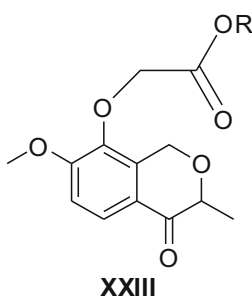
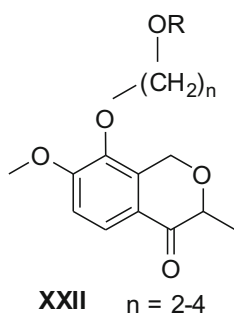
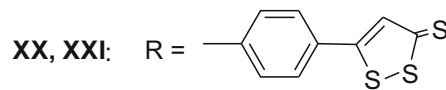
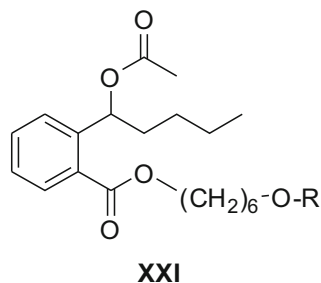
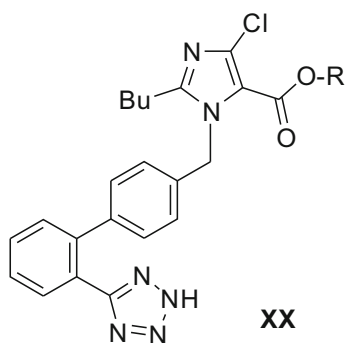




**XVIIIa** и **XIXa** существенно уменьшают зону инфаркта миокарда при применении в конце длительной ишемии, их кардиопротекторные свойства сопоставимы с данными, полученными для NaHS, однако используемые дозы были в 20 раз ниже. Кардиопротекторная активность гибридных соединений **XVIIIa** и **XIXa** выше, чем для исходных соединений. Таким образом, комбинация 2 фармакофоров в одной молекуле приводит к усилению кардиопротекторных свойств [89].

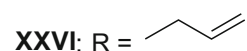
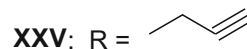
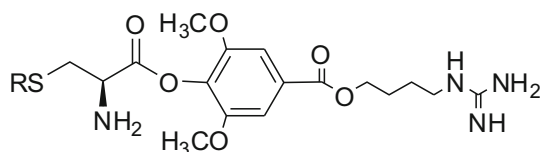
Для синтеза сложного эфира **XX** с H<sub>2</sub>S-генерирующим дитиолтионовым фрагментом использован фармакологически активный метаболит антигипертензивного препарата лозартана EXP 3174 [104].

На основе активного компонента сельдерея (*Apium graveolens* Linn.) 3-н-бутилфталида, обладающего антигипертензивными свойствами и применяемого в лечении ишемического инсульта [105], получены гибридные доноры H<sub>2</sub>S с дитиолтионовым фрагментом [106]. В экспериментах *in vitro* эфир **XXI** показал ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов, индуцируемую аденозиндифосфатом и арахидоновой кислотой, в экспериментах *in vivo* на мышах — защитное действие от тромбоза, индуцированного коллагеном и адреналином, а также антитромботическое действие на крысах [106].



Природный изохроманон, выделенный из экстракта кожуры банана (*Musa sapientum* L.), обладает антигипертензивным действием [107]. На основе его синтетического аналога получена серия гибридных соединений типа **XXII**, **XXIII** и **XXIV** с различными H<sub>2</sub>S-генерирующими фрагментами, которые могут быть использованы в качестве антигипертензивных средств, для лечения сердечной недостаточности и других заболеваний сердечно-сосудистой системы [108].

Гибридные соединений **XXV** и **XXVI** синтезированы на основе растительного алкалоида леонурина, обладающего кардиопротекторными свойствами, и S-пропаргилцистеина и S-аллилцистеина [109, 110]. Оба соединения выделяют H<sub>2</sub>S и обладают кардиопротекторным эффектом при гипоксическом повреждении кардиомиоцитов новорожденных крыс, что обусловлено выделением сероводорода.



Конъюгат **XXV** обладает более высокой биологической активностью, что может указывать на положительную корреляцию между активностью конъюгатов и их предшественников [110]. Кардиопротекторный эффект **XXV** проявляется при очень низких молярных концентрациях, в десятки и сотни раз меньших, чем дозы леонурина и S-пропаргилцистеина соответственно. **XXV** в эксперименте на модели инфаркта у крыс проявляет антиоксидантную активность, уменьшает воспалительный отклик на ранней стадии инфаркта миокарда и ингибирует ремоделирование миокарда, уменьшая сердечный фиброз на более поздней стадии [111]. Конъюгаты леонурина рассматриваются как новый класс многофункциональных противоишемических средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

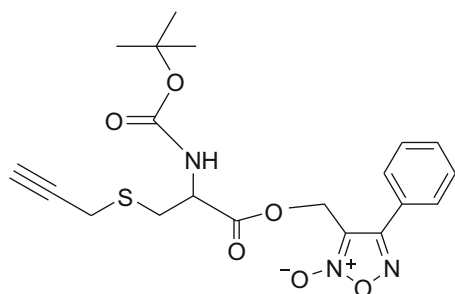
### Гибридные H<sub>2</sub>S- и NO-доноры

Поскольку H<sub>2</sub>S и NO являются важными сигнальными молекулами с широким спектром биологической активности и участвуют в регуляции работы сердечно-сосудистой системы, можно было ожидать, что гибридные соединения, содержащие H<sub>2</sub>S- и NO-выделяющие фрагменты, будут эффективными кардиопротекторами.

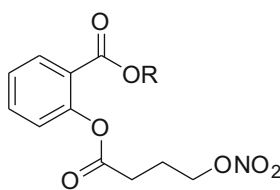
Так, синтезировано гибридное соединение **XXVII** (ZYZ-803), содержащее S-пропаргил-цистеин в качестве H<sub>2</sub>S-генерирующего фрагмента и NO-генерирующий фуросановый фрагмент, и изучено его вазорелаксирующее действие [112]. Эксперименты проводили на изолированных кольцах аорты крыс в условиях сокращения, вызванного фенилэфрином. Гибридное соединение оказывает стабильное, устойчивое и более мощное вазодилаторное действие на сосуды, чем фуросан и S-пропаргилцистеин. Уровни H<sub>2</sub>S и NO, генерируемые соединением **XXVII**, превышают уровни H<sub>2</sub>S и NO, генерируемые фуросаном и S-пропаргилцистеином. Отмечается высокий терапевтический потенциал гибридного соединения.

На основе аспирина синтезирована серия конъюгатов **XXVIII** – **XXXI** [113]. Предварительные исследования показали, что эти соединения проявляют существенную противовоспалительную активность, ингибируют рост раковых клеток, обладают значительным обезболивающим действием [114]. Можно ожидать, что такие гибридные соединения будут проявлять кардиопротекторные свойства.

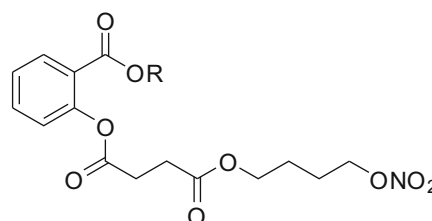
Серия гибридных соединений с H<sub>2</sub>S- и NO-генерирующими фрагментами синтезирована на основе 3-н-бутилфталида [115]. Наиболее активное соединение **XXXII** показало *in vitro* более высокую ингибирующую активность агрегации тромбоцитов, превышающую активность 3-н-бутилфталида и его производных, содержащих или NO-, или H<sub>2</sub>S-генерирующие фрагменты. Его защитный эффект *in vivo* в ишемии/реперфузии мозга превосходит таковой 3-н-бутилфталида. Генерируемые *in vitro* уровни H<sub>2</sub>S и NO могут быть достаточными для улучшения сердечно-сосудистого и мозгового кровообращения [115].



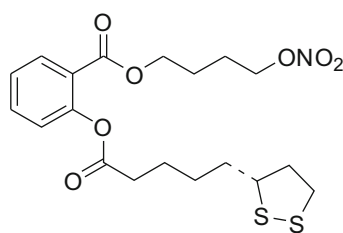
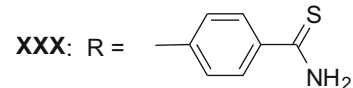
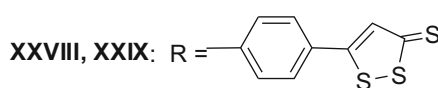
XXVII (ZYZ803)



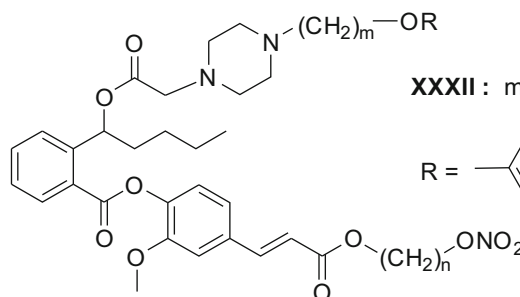
XXVIII, XXX



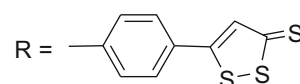
XXIX



XXXI



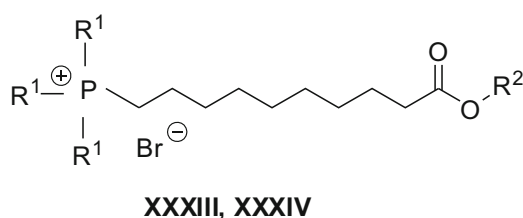
XXXII: m = 5, n = 2



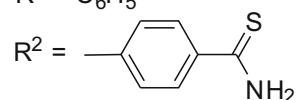
## Митохондриально-направленные H<sub>2</sub>S-доноры

Митохондрии могут быть потенциальными мишенями для терапевтического вмешательства при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Исследованиями *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что митохондриальный сероводород проявляет защитное действие при окислительном стрессе, приводящем к дисфункции и гибели клеток [116]. Поэтому соединения, адресно доставляющие сероводород в митохондрии, могут быть перспективными терапевтическими кардиопротекторными агентами. Адресная доставка сероводорода в митохондрии представляет интерес с точки зрения его направленного накопления, что позволит увеличить эффективность терапевтических средств с H<sub>2</sub>S-выделяющими свойствами, снизить дозировку препаратов и проявление побочных эффектов. С этой целью синтезированы соединения **XXXIII** (AP123) и **XXXIV** (AP39), представляющие собой конъюгаты трифенилфосфониевого катиона, мембранопроникающей ионной молекулы для адресной доставки в митохондрии биологически активных соединений, с H<sub>2</sub>S-генерирующими фрагментами [117 – 119]. Такие гибридные соединения рассматриваются как перспективные препараты для лечения митохондриальной и эндотелиальной дисфункции [120].

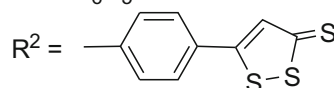
Установлено, что цитопротекторный потенциал соединения **XXXIV** увеличивается по сравнению с потенциалом стандартного нетаргетного H<sub>2</sub>S-донора GYY4137 [119.]. По мнению авторов, селективное фармакологическое действие митохондриально-направленных доноров сероводорода может открыть новые подходы к сохранению митохондриальных



**XXXIII** (AP123): R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



**XXXIV** (AP39): R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



функций и предупреждению *in vivo* повреждений, индуцированных окислительным стрессом. В исследованиях антитромбоцитарной активности показано, что **XXXIII** и **XXXIV** — перспективные ингибиторы агрегации тромбоцитов при концентрациях 30 – 100 μM [121].

Таким образом, на основании многочисленных исследований надежно установлено, что сероводород участвует в регуляции работы сердечно-сосудистой системы, а именно — влияет на вазодилатацию, ангиогенез, артериальное давление, пролиферацию и апоптоз, проявляет кардиопротекторное действие при повреждениях, связанных с ишемией-реперфузией. Не исключено, что он обладает и другими, не известными пока эффектами. Выявленные эффекты сероводорода свидетельствуют о его высоком терапевтическом потенциале. Для решения задачи доставки сероводорода в организм с терапевтической целью, а также для исследования его биологической роли, усилия исследователей направлены на поиск и разработку соединений — экзогенных доноров сероводорода.

Обзор подготовлен при информационной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 14-00-10282 ip) и Министерства образования и науки РФ (Госконтракт № 14.596.110002 МОН от 25.02.2014).

## ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания: инф. бюллетень № 317, август (2015); [электронный ресурс]; Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 08.02.2015).
2. G. J. Murphy and G. D. Angelini, *J. Card. Surg.*, **19**(6), 481 – 488 (2004).
3. R. Wang, *FASEB J.*, **16**(13), 1792 – 1798 (2004).
4. О. А. Мясоедова, В. И. Коржов, *Ж. НАМН України*, **17**(3), 191 – 200 (2011).
5. А. А. Вараксин, Е. В. Пушина, *Тихоокеан. мед. ж.*, № 2, 27 – 34 (2012).
6. R. Wang, *Physiol Rev.*, **92**(2), 791 – 896 (2012).
7. Y.-H. Liu, M. Lu, L.-F. Hu, et al., *Antioxid. Redox Sign.*, **17**(1), 141 – 185 (2012).
8. D. J. Elsey, R. C. Fowkes, and G. F. Baxter, *Cell. Biochem. Funct.*, **28**(2), 95 – 106 (2010).
9. G. Szabo, G. Veres, T. Radovits, et al., *Nitric Oxide*, **25**(2), 201 – 210 (2011).
10. X. Wang, Q. Wang, W. Guo, and Y. Z. Zhu, *Biosci. Rep.*, **31**(2), 87 – 98 (2011).
11. A. L. King and D. J. Lefer, *Exp Physiol*, **96**(9), 840 – 846 (2011).
12. T. T. Pan, Z. N. Feng, S. W. Lee, et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **40**(1), 119 – 130 (2006).
13. B. L. Predmore, D. J. Lefer and G. Gojon, *Antioxid. Redox Sign.*, **17**(1), 119 – 140 (2012).
14. J. Beltowski, *Pharmacol. Rep.*, **67**(3), 647 – 658 (2015).
15. G. Caliendo, G. Cirino, V. Santagada, and J. L. Wallace, *J. Med. Chem.*, **53**(17), 6275 – 6286 (2010).
16. P. Kamoun, *Amino Acids*, **26**(3), 243 – 254 (2004).
17. N. Shibuya, S. Koike, M. Tanaka, et al., *Nat. Commun.*, **4**, 1366 (2013) doi: 10.1038/ncomms2371.
18. B. Geng, J. Yang, Y. Qi, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **313**(2), 362 – 368 (2004).



19. W. Zhao, J. Zhang, Y. Lu, and R. Wang, *EMBO J.*, **20**(21), 6008 – 6016 (2001).
20. G. Yang, L. Wu, B. Jiang, et al., *Science*, **322**(5901), 587 – 590 (2008).
21. R. Hosoki, N. Matsuki and H. Kimura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **237**(3), 527 – 531 (1997).
22. M. Y. Ali, Y. P. Cheong, Y.-Y. P. Mok, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **149**(6), 625 – 634 (2006).
23. G. D. Webb, L. H. Lim, V. M. Oh, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **324**(2), 876 – 882 (2008).
24. М. Б. Баскаков, С. В. Гусакова, А. С. Желудева и др., *Биол. суб. мед.*, № 6, 12 – 17 (2010).
25. H. Nishikawa, H. Hayashi, S. Kubo, et al., *Biol. Pharm. Bul.*, **36**(8), 1278 – 1282 (2013).
26. E. Grambow, F. Mueller-Graf, E. Delyagina, et al., *Platelets*, **25**(3), 166 – 174 (2014).
27. A. Morel, J. Malinowska, and B. Olas, *Platelets*, **25**(2), 147 – 149 (2014).
28. B. Olas and B. Kontek, *Chem.-Biol. Interact.*, **220**, 20 – 24 (2014).
29. J. Du, Y. Hui, Y. Cheung, et al., *Heart Vessels*, **19**(2), 75 – 80 (2004).
30. G. Yang, L. Wu and R. Wang, *FASEB J.*, **20**(3), 553 – 555 (2006).
31. E. Zavaczki, V. Jeney, A. Agarwal, et al., *Kidney Int.*, **80**(7), 731 – 739 (2011).
32. C. Szabo and A. Papapetropoulos, *Br. J. Pharmacol.*, **164**(3), 853 – 865 (2011).
33. W. Qiao, T. Chaoshu, J. Hongfang, and D. Junbao, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **396**(2), 182 – 186 (2010).
34. Y. Wang, X. Zhao, H. Jin, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **29**(2), 173 – 179 (2009).
35. Q. H. Meng, G. Yang, W. Yang, et al., *Am. J. Pathol.*, **170**(4), 1406 – 1414 (2007).
36. S. Y. Wu, C. S. Pan, B. Geng, et al., *Acta Pharmacol. Sin.*, **27**(3), 299 – 306 (2006).
37. H. Laggner, M. K. Muellner, S. Schreier, et al., *Free Radical. Res.*, **41**(7), 741 – 747 (2007).
38. Z. Z. Zhao, Z. Wang, G. H. Li, et al., *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, **236**(2), 169 – 176 (2011).
39. Z. Zhang, H. Huang, P. Liu, et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **85**(12), 1248 – 1253 (2007).
40. N. R. Sodha, R. T. Clements, J. Feng, et al., *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **33**(5), 906 – 913 (2008).
41. J. W. Elrod, J. W. Calvert, J. Morrison, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**(39), 15560 – 15565 (2007).
42. N. R. Sodha, R. T. Clements, J. Feng, et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **138**(4), 977 – 984 (2009).
43. Y. X. Shi, Y. Chen, Y. Z. Zhu, et al., *Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol.*, **293**(4), H2093 – H2100 (2007).
44. J. Liu, D. D. Hao, J. S. Zhang, and Y. C. Zhu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **413**(2), 342 – 347 (2011).
45. J. S. Bian, Q. C. Yong, T. T. Pan, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **316**(2), 670 – 678 (2006).
46. J. W. Calvert, S. Jha, S. Gundewan, et al., *Circ. Res.*, **105**(4), 365 – 374 (2009).
47. T. T. Pan, Y. Q. Chen and J. S. Bian, *Eur. J. Pharmacol.*, **616**(1 – 3), 160 – 165 (2009).
48. A. Martelli, L. Testai, A. Marino, et al., *Cur. Med. Chem.*, **19**(20), 3325 – 3336 (2012).
49. X.-H. Yu, L.-B. Cui, K. Wu, et al., *Clin. Chim. Acta*, **437**, 78 – 87 (2014).
50. G. A. Benavides, G. L. Squadrito, R. W. Mills, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**(46), 17977 – 17982 (2007).
51. V. Citi, A. Martelli, L. Testai, et al., *Planta Med.*, **80**(8 – 9), 610 – 613 (2014).
52. B. L. Predmore, K. Kondo, S. Bhushan, et al., *Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol.*, **302**(11), H2410 – H2418 (2012).
53. S. C. Chuah, P. K. Moore and Y. Z. Zhu, *Am. J. Physiol.: Heart Circ. Physiol.*, **293**(5), H2693 – H2701 (2007).
54. M. Dudek, A. Bilska-Wilkosz, J. Knutelska, et al., *Pharmacol. Rep.*, **65**(4), 1018 – 1024 (2013).
55. M. Dudek, J. Knutelska, M. Bednarski, et al., *Pharmacol. Rep.*, **66**(3), 499 – 504 (2014).
56. M. D. Pluth, T. S. Bailey, M. D. Hammars, et al., *Synlett*, **26**(19), 2633 – 2643 (2015).
57. L. Wallace, M. Dickey, W. McKnight, and G. R. Martin, *FASEB J.*, **21**(14), 4070 – 4076 (2007).
58. L. Li, M. Whiteman, Y. Guan, et al., *Circulation*, **117**(18), 2351 – 2360 (2008).
59. M. Whiteman, A. Perry, S. Le Trionnaire, et al., *Nitric Oxide*, **31**(Suppl. 2), S13 (2013).
60. C.-M. Park, Y. Zhao, Z. Zhu, et al., *Mol. Biosyst.*, **9**(10), 2430 – 2434 (2013).
61. L. Li, G. Rossoni, A. Sparatore, et al., *Free Radical Biol. Med.*, **42**(5), 706 – 719 (2007).
62. M. Lee, V. Tazzari, D. Giustarini, et al., *J. Biol. Chem.*, **285**(23), 17318 – 17328 (2010).
63. S. D. Zanatta, B. Jarrott and S. J. Williams, *Aust. J. Chem.*, **63**(6), 946 – 957 (2010).
64. Q. Wang, H. R. Liu, O. Mu, et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **54**(2), 139 – 146 (2009).
65. Z. Zhou., M. von Wantoch Rekowski, C. Coletta, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **20**(8), 2675 – 2678 (2012).
66. Y. Zhao, H. Wang and M. Xian, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**(1), 15 – 17 (2011).
67. Y. Zhao, C. Yang, C. Organ, et al., *J. Med. Chem.*, **58**(18), 7501 – 7511 (2015).
68. S. Zhao, C. Bhushan, H. Yang, et al., *ACS Chem. Biol.*, **8**(6), 1283 – 1290 (2013).
69. Патент WO 2012075242; *Chem. Abstr.*, **157**, 33416 (2012).
70. T. Roger, F. Raynaud, F. Bouillaud, et al., *Chem. BioChem.*, **14**(17), 2268 – 2271 (2013).
71. A. Martelli, L. Testai, V. Citi, et al., *ACS Med. Chem. Lett.*, **4**(10), 904 – 908 (2013).
72. A. Martelli, L. Testai, V. Citi, et al., *Vasc. Pharmacol.*, **60**(1), 32 – 41 (2014).
73. J. C. Foster, C. R. Powell, S. C. Radzinski, and J. B. Matson, *Org. Lett.*, **16**(6), 1558 – 1561 (2014).
74. N. O. Devarie-Baez, P. E. Bagdon, B. Peng, et al., *Org. Lett.*, **15**(11), 2786 – 2789 (2013).
75. N. Fukushima, N. Ieda, K. Sasakura, et al., *Chem. Commun.*, **50**(5), 587 – 588 (2014).
76. Патент US 20100273743; *Chem. Abstr.*, **153**, 546799 (2010).
77. Z. Liu, Y. Han, L. Li, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **169**(8), 1795 – 1809 (2013).
78. G. Men, J. Zhu, Y. Xiao, et al., *Oxid. Med. Cell. Longevity*, **2015**, Article ID 691070, 14 pages, (2015); doi:10.1155 / 2015 / 691070.
79. B. Fox, J.-T. Schantz, R. Haigh, et al., *J. Cell. Mol. Med.*, **16**(4), 896 – 910 (2012).
80. V. Jeney, L. Potor, M. Whiteman, et al., *Nitric Oxide*, **31**, S61 (2013).
81. A. R. Katritzky (ed.), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 109, Elsevier, Amsterdam etc. (2013), Ch. 1.
82. V. Tazzari, G. Cappelletti, M. Casagrande, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **18**(12), 4187 – 4194 (2010).
83. P. S. Landis, *Chem. Rev.*, **65**(2), 237 – 245 (1965).
84. Q. Wang, X. L. Wang, H. R. Liu, et al., *Antioxid. Redox Signal.*, **12**(10), 1155 – 1165 (2010).
85. Y. Koderu, A. Suzuki, O. Imada, et al., *J. Agric. Food Chem.*, **50**(3), 622 – 632 (2002).
86. C. Huang, J. Kan, X. Liu, et al., *PLoS One*, **8**(7), e69205 (2013); doi:10.1371 / journal.pone.0069205.
87. L. L. Pan, X. H. Liu, Q. H. Gong, and Y. Z. Zhu, *Amino Acids*, **41**(1), 205 – 215 (2011).
88. J. Kan, W. Guo, C. Huang, et al., *Antioxid. Redox Signal.*, **20**(15), 2303 – 2316 (2014).
89. N. Lougiakis, A. Papapetropoulos, E. Gikas, et al., *J. Med. Chem.*, **59**(5), 1776 – 1790 (2016).

90. Патент WO 2008009127; *Chem. Abstr.*, **148**, 121472 (2008).
91. J. L. Wallace, G. Caliendo, V. Santagada, and G. Cirino, *Br. J. Pharmacol.*, **159**(6), 1236 – 1246 (2010).
92. L. Testai, A. Marino, K. Tomita, et al., *Nitric Oxide*, **47**(Suppl.), S31 (2015).
93. И. В. Серков, В. В., Безуглов, *Успехи химии*, **78**(5), 442 – 465 (2009).
94. A. Sparatore, G. Santus, D. Giustriani, et al., *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, **4**(1), 109 – 121 (2011).
95. A. Sparatore, E. Perrino, V. Tazzari, et al., *Free Radic Biol Med.*, **46**(5), 586 – 592 (2009).
96. J. Pircher, F. Fochler, T. Czermak, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **32**(12), 2884 – 2891 (2012).
97. L. Gao, C. Cheng, A. Sparatore, et al., *Heart, Lung Circ.*, **24**(1), 77 – 85 (2015).
98. G. Rossoni, B. Manfredi, V. Tazzari, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **648**(1 – 3), 139 – 145 (2010).
99. H. Zhang, C. Guo, A. Zhang, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **697**(1 – 3), 106 – 116 (2012).
100. G. Rossoni, A. Sparatore, V. Tazzari, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **153**(1), 100 – 109 (2008).
101. R. Baskar, A. Sparatore, P. Del Soldato, and P. K. Moore, *Eur. J. Pharmacol.*, **594**(1 – 3), 1 – 8 (2008).
102. H. Zhang, A. Zhang, C. Guo, et al., *PLoS One*, **6**(10), e26441. (2011); doi:10.1371 / journal.pone.0026441.
103. J. P. Headrick, J. N. Peart, M. E. Reichelt, and L. J. Haseler, *Biochim. Biophys. Acta*, **1808**(5), 1413 – 1428 (2011).
104. Патент WO 2008122356; *Chem. Abstr.*, **149**, 448405 (2008).
105. Y. Zhang, L. Wang, J. Li, and X. Wang, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **317**(3), 973 – 979 (2006).
106. X. Wang, L. Wang, X. Sheng, et al., *Org. Biomol. Chem.*, **12**(31), 5995 – 6004 (2014).
107. J. Liu, H. Ren, J. Xu, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**(6), 1822 – 1824 (2009).
108. Патент CN 104387375; *Chem. Abstr.*, **162**, 425162 (2015).
109. C. Liu, X. Gu and Y. Z. Zhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**(23), 6942 – 6946 (2010).
110. C. Liu, W. Guo, X. Shi, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **46**(9), 3996 – 4009 (2011).
111. S. Luo, X. Gu and Y.-Z. Zhu, *Nitric Oxide*, **39**(Suppl.), S46 (2014).
112. D. Wu, Q. Hu, F. Ma, and Y. Z. Zhu, *Oxid. Med. Cell. Longevity*, **2016**, Article ID 7075682, 10 pages (2016). doi:10.1155 / 2016 / 7075682.
113. R. Kodela, M. Chattopadhyay and K. Kashfi, *ACS Med. Chem. Lett.*, **3**(3), 257 – 262 (2012).
114. M. D. Fonseca, F. Q. Cunha, K. Kashfi, and T. M. Cunha, *Pharmacol. Res. Perspect.*, **3**(3), e00133 (2015).
115. W. Yin, L. Lan, Z. Huang, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **115**, 369 – 380 (2016).
116. Y. Kimura, Y.-I. Goto and H. Kimura, *Antioxid. Redox Signal.*, **12**(1), 1 – 13 (2010).
117. S. Le Trionnaire., A. Perry, J. L. Whatmore, et al., *Nitric Oxide*, **31**(Suppl. 2), S57 (2013).
118. B. Szczesny., K. Mydis, K. Yanagi, et al., *Nitric Oxide*, **41**, 120 – 130 (2014).
119. S. Le Trionnaire, A. Perry, B. Szczesny, et al., *Med. Chem. Commun.*, **5**(6), 728 – 736 (2014).
120. Патент WO 2013045951; *Chem. Abstr.*, **158**, 524418 (2013).
121. B. Sitek, M. Whiteman and S. Chlopicki, *Nitric Oxide*, **47**(Suppl.), S40 (2015).

Поступила 25.04.16

## ORGANIC H<sub>2</sub>S DONORS WITH CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES (A REVIEW)

N. I. Tkacheva<sup>1\*</sup>, S. V. Morozov<sup>1,2</sup>, V. V. Lomivorotov<sup>3</sup>, and I. A. Grigor'ev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> N. N. Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, 630090 Russia

<sup>3</sup> E. N. Meshalkin Research Institute of Circulation Pathology, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Novosibirsk, 630055 Russia

\* e-mail: yaroshen@nioch.nsc.ru

This review summaries data on organic H<sub>2</sub>S donors, including hybrid compounds, and considers their role in cardioprotection.

**Keywords:** hydrogen sulfide; H<sub>2</sub>S releasing organic compounds; hybrid compounds; cardiovascular system; cardioprotective properties.