

Cikk címe:	A kén-hidrogén kardiovaszkuláris hatásai és terápiás potenciálja
Cikk címe angolul:	Cardiovascular effects and therapeutic potential of hydrogen sulfide
Összefoglaló:	Az alapvetően mérgező gázként ismert kén-hidrogén (H <sub>2</sub> S) az utóbbi évek kutatási eredményeinek következtében a nitrogén-monoxidhoz hasonló, a humán szervezetben természetesen előforduló gáztranszmitternek is tekinthető. A H <sub>2</sub> S hatásainak hátterében összetett intracelluláris mechanizmusok szerepelnek, melyek koncentrációfüggő módon jelennek vagy szűnnek meg az összesített hatásban. A jelenleg legfontosabbnak tűnő hatásmechanizmus a fehérjék cisztein oldalláncainak poszttranszlációs reverzibilis módosítása a szulfhidril csoportokon, továbbá a H <sub>2</sub> S antioxidáns enzimek kifejeződését is serkentheti vagy magas koncentráció esetén a citokróm c oxidáz gátlása által a klasszikusan ismert citotoxikus hatásai is megjelenhetnek. Komplex hatásai révén a H <sub>2</sub> S jelentős szereppel bírhat a kardiovaszkuláris rendszerben, ami a jelen ismereteink szerint elsősorban az értónus, a szívfrekvencia és az angiogenezis szabályozását jelentheti. Preklinikai vizsgálatokban a vér kén-hidrogén-szintjének növelése előnyös hatással bírt a hipertonia, továbbá az iszkémiás/reperfúziós károsodások csökkentésében. Mindezek alapján logikus cél, hogy ez az emberi szervezetre markáns hatásokkal rendelkező molekula a gyógyszeres terápiában felhasználást nyerjen. Ez várhatóan először olyan molekulák útján történhet, melyek a napjainkban széleskörűen használt gyulladáscsökkentő, antihipertenzív gyógyszer-molekulák módosításai kén-hidrogénnel vagy annak előanyagaival, így a már kipróbált szerek hatásprofilja kiegészülhet a kénhidrogén-szupplementáció előnyösnek talált tulajdonságaival. Összességében a kén-hidrogén ígéretes lehetőséget jelenthet mind a szív- és érrendszeri betegségek prevenciójában, mind azok terápiájában.
Összefoglaló angolul:	Hydrogen sulfide (H <sub>2</sub> S) is a toxic gas in principle but recent scientific results indicate that it is also a naturally occurring gasotransmitter in the human body just like nitric oxide. The mechanisms of action behind the effects of H <sub>2</sub> S are multiple intracellular mechanisms that appear in or disappear from the final effect in a concentration-dependent manner. At present the most important mechanism of action seems to be the reversible post-translational modification of cysteine side chains of proteins known as sulfhydration, while the upregulation of antioxidant enzymes also occurs and at high concentrations the inhibition of cytochrome c oxidase leads to the classically known cytotoxic effects. Due to its effects H <sub>2</sub> S may have a significant role in the cardiovascular system mainly by regulating the vascular tone, heart rate and angiogenesis. Furthermore, elevation of plasma hydrogen sulfide levels was found to be beneficial in preclinical studies of hypertension and ischemic/reperfusion injuries. Based on all these it is a logical aim to involve this potent molecule in the therapeutic protocols. This is expected to happen first by such modification of currently used anti-inflammatory and anti-hypertensive drugs where the original molecule is amended by a hydrogen sulfide-releasing residue. This way the newly designed products can have the proven original effects with the additional beneficial properties of increased levels of hydrogen sulfide. In conclusion, hydrogen sulfide represents promising opportunities both in the prevention of cardiovascular diseases and in their therapy.
Kulcsszavak:	kén-hidrogén, nitrogén-monoxid, gáztranszmitter, hipertonia
Kulcsszavak angolul:	hydrogen sulfide, nitric oxide, gasotransmitter, hypertension
Szerkesztőség:	Cardiologia Hungarica
Témacsoport:	Experimentális kardiológia
<b>Dokumentumok</b>	
Cikk:	

## A kén-hidrogén jellemző tulajdonságai

A kén-hidrogén (H<sub>2</sub>S) színtelen, jellegzetesen záptojás szagú, gyúlékony gáz, amely elsősorban a vulkáni gázokban, bomló szerves anyagokban, továbbá a nyersolajban fordul elő. A vegyületről alkotott korábbi kép szerint egy szervezetre kizárólag toxikus hatással bíró, rendkívül veszélyes gáz, azonban ez a leegyszerűsített kép az elmúlt évek kutatási eredményeinek köszönhetően jelentősen megváltozott, mivel széleskörű fiziológiai és patofiziológiai szerepére derült fény. Ma már – hasonlóképpen a nitrogén-monoxidhoz (NO-)hoz és a szén-monoxidhoz (CO) [1, 2]- gáztranszmitterként és a szervezetben is termelt szabályozó molekulaként

tekinthetünk rá [3].

Az endogén kénhidrogén-szintéziséért a cisztation- $\gamma$ -liáz (CSE), cisztation- $\beta$ -szintáz (CBS), valamint a 3-merkaptopiruvát szulfurtranszferáz (MST) és a cisztein aminotranszferáz (CAT) felelősek [3]. A CBS expressziója elsődleges az agyszövetben, ezenkívül a máj- és veseparenchymában is megtalálható, de egyéb szövetekben a CBS expressziója alacsony szintű vagy teljesen hiányzik [3, 4]. A CSE főként a szívizomzatra és a simaizomokra jellemző enzimforma, ezenkívül a tüdőben, valamint a hasi szervekben (máj-, veseparenchyma, uterus, pancreas-szigetsejtek) felelős a H<sub>2</sub>S képzéséért [3, 4]. Működését a nitrogén-monoxid (NO) fokozza génextpressziós szinten, valamint közvetlen úton is [5]. Az irodalomban azonban találunk információt arra vonatkozólag is, miszerint a NO direkt gátolja a CSE aktivitását [6]. Az endogén H<sub>2</sub>S-termelő enzimek mellett megemlítendő, hogy a vastagbélben élő bélbaktériumok működése által nem enzimatikus úton, az ott jelen lévő szulfát redukálása során is képződik kén-hidrogén [7].

A H<sub>2</sub>S kicsi és lipofil molekula révén a biológiai membránokon könnyen átdiffundál, azonban a szervezet normális pH értéke mellett a H<sub>2</sub>S jelentős részben disszociál és HS<sup>-</sup> formában van jelen, mely viszont képes az anionkicszerelő (AE1) útján a Jacobs-Stewart ciklusban a HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> helyét átvenni, és így bejutni a sejtekbe [8]. A szervezetben lévő teljes felszabadítható kénhidrogén-mennyiség jelentős részben reverzibilis kötésben található és csak jóval kisebb részben van szabad állapotban [9]. Ezen tulajdonságaiból következően az endogén szabad H<sub>2</sub>S szint meghatározása nem egyszerű. A korábbi leírások még meglehetősen széles tartományt - 10  $\mu$ M és 300  $\mu$ M közötti fiziológiás koncentrációt - említettek, mára azonban az érzékenyebb, pontosabb technikáknak köszönhetően sokkal alacsonyabb, szubmikromoláris szintre helyezhető a szabadon előforduló kén-hidrogén koncentrációja a plazmában [10].

A kén-hidrogén által közvetített széleskörű hatások számos úton valósulnak meg, úgymint: (1) metalloproteinekkel folytatott interakciók; (2) redox reakciók komplex S/N vegyületek képződésével [11]; (3) tiolokkal kialakított reakciók és cisztein tartalmú proteinek S-szulfhidralása [12]. A hatások meghatározó részét feltehetően ez utóbbi hozza létre, és a folyamat hasonlóképpen zajlik az S-nitrolizációhoz, azonban a szervezetben jóval nagyobb százalékban található S-szulfhidralált fehérje fiziológiai körülmények között [13]. A szulfhidralásnak számos molekuláris célpontja ismert, ilyen például az ATP érzékeny kálium csatorna (K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>) Kir.6.1 alegysége is [13], melynek szulfhidralása a későbbiekben ismertetett kén-hidrogén indukálta vazorelaxációban vesz részt [5]. A kén-hidrogén kedvező hatásai között szerepel az oxidatív stressz csökkentése, melyet elsősorban az intracelluláris redukált glutation (GSH) szint növelésével hoz létre. A GSH sejten belüli mennyiségének növelésének hátterében a szubsztrát mennyiségének, valamint a szintetizáló enzim szintjének emelkedése áll, és a magasabb GSH-szint jótékony hatásának bizonyult oxidatív stressz modellekben [14]. Feltétlen megemlítendő, hogy mindezen hatások mellett a kén-hidrogén gáz belélegzése már alacsony koncentrációban (20-50 ppm, ami 6-16  $\mu$ M-nak feleltethető meg) szemirritációt, fejfájást és a légzőrendszer izgmát okozza, míg magasabb koncentrációban köhögést, eszméletvesztést és akár halált okozhat [15].

Mindezek a markáns hatások alapján nem meglepő, hogy számos preklinikai vizsgálat alapján a H<sub>2</sub>S szerepet játszik több gyulladásos és kardiovaszkuláris betegségekben, mint például akut pancreatitisben [16], septicus sokkban [17], továbbá diabetes mellitusban. A kettős típusú cukorbetegség modell-állataiként használatos Zucker-féle diabetikus (ZDF) patkányok esetén a CSE gén expressziójának kóros fokozódását, ennek következtében a  $\beta$ -sejtekben emelkedett kén-hidrogén-termelést írtak le [3, 18]. Az emelkedett endogén kén-hidrogén szint pedig hiperglikémiához vezet a  $\beta$ -sejtek inzulinszekréciójának gátlásával [3].

### A kén-hidrogén főbb kardiovaszkuláris hatásai

A H<sub>2</sub>S kardiovaszkuláris működésekre kifejtett hatása igen intenzíven tanulmányozott terület, melynek legfőbb oka, hogy már több kardiovaszkuláris betegség patogenezisében felmerült a szerepe mint pl. magas vérnyomás betegségben (mind az eszenciális, és a renális forma esetében), miokardiális infarktuszban, ateroszklerózisban, illetve pulmonalis hipertenzió esetén is [3, 19]. A K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> csatorna a kén-hidrogén egyik fő célpontja, ennek a csatornának az aktiválása a vegyület legjobban ismert ioncsatorna-hatása a keringési rendszerben, mely a pitvari és kamrai miociták K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> csatornáin, valamint a vaszkuláris és nem-vaszkuláris típusú simaizomsejteken egyaránt érvényesül [3]. A kén-hidrogén szívfrekvenciára kifejtett hatására vonatkozóan a H<sub>2</sub>S donorként használt NaHS csökkentette a frekvenciát a szinuszcsozóban nyúl pitvari pacemaker sejteken, és az ATP érzékeny K<sup>+</sup> csatorna (K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>) gátlásakor a hatás elmaradását tapasztalták [20]. Ennek alapján a H<sub>2</sub>S negatív kronotróp hatása a K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> csatornán keresztül valósulhat meg, amelyet alátámaszt, hogy a fenti tanulmányban a pacemaker sejtek I<sub>f</sub> áramának blokkolása nem befolyásolta a NaHS hatását az ingerképző sejtekre. Humán pitvari szívizomsejteken a H<sub>2</sub>S szívre kifejtett negatív kronotróp hatását szintén a K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> csatornák

megnyílásával, továbbá az L-típusú  $\text{Ca}^{2+}$  csatornák gátlásával hozták összefüggésbe [21, 22]. A kén-hidrogén kontraktilitásra kifejtett hatásának vizsgálatára szintén számos in vitro és in vivo kísérletet végeztek [3]. A vizsgálatok során egybehangzóan negatív inotróp hatás igazolódott, melynek hátterében megintcsak a  $\text{K}^{+}_{\text{ATP}}$  csatornák aktiválását és L-típusú  $\text{Ca}^{2+}$ -csatornák gátlását igazolták a tanulmányok [23, 24]. Bonyolítja a képet azonban, hogy a kén-hidrogén nitrogén-monoxiddal való interakciója során pozitív inotróp hatást hozhat létre, melynek hátterében a két gáztranszmitter kölcsönhatásakor képződő új biológiai mediátor(ok) állhat(nak) [25]. A  $\text{H}_2\text{S}$  tehát a szívben mind pozitív, mind negatív inotróp hatást létrehozhat, ez elsősorban a koncentrációtól, a nitrogén-monoxid szintjétől és az alkalmazott donormolekulától függhet.

A kén-hidrogén kardiovaszkuláris jelentőségét támasztja alá, hogy a vegyület endogen előállítására képtelen CSE-enzim KO állatokban magas vérnyomás fejlődik ki, valamint hypertóniás állatmodellekben és magasvérnyomás-betegségben szenvedő egyéneknél egyaránt csökkent plazma kén-hidrogén szintet találtak [26]. Ezzel összefüggésben az  $\text{H}_2\text{S}$ -szupplementáció, tehát donorvegyületek adásának hatására állatmodellekben a hypertonia mérséklődött [26]. Az antihipertenzív hatás hátterében alapvető jelentőségű a kén-hidrogén vazorelaxáns hatása. A simaizmokra kifejtett hatás gyors felfedezésében szerepe volt, hogy a sok tekintetben hasonló jellegű NO vazodilatátor hatása már ismert volt a kén-hidrogén idegrendszeri hatásainak 1996-os első leírásakor [27], így logikusan következett az első, idgrendszeret érintő  $\text{H}_2\text{S}$ -tanulmányok után az érrendszerre vonatkozó hatások vizsgálata [28]. Azóta számos állatkísérletben és humán vizsgálatban, az erek több típusán vizsgálták és igazolták a kén-hidrogén vaszkuláris hatásait [3]. A fő hatás, a  $\text{K}^{+}_{\text{ATP}}$  csatorna aktiválását követően létrejövő következményes hiperpolarizáció vazorelaxációt okoz a vaszkuláris simaizomsejteken [5], melyet a számos egybehangzó vizsgálati eredmény alapján az érhatások alapján tekinthetünk. Egyéb ioncsatornák ( $\text{K}^{+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) aktiválása vagy gátlása, a foszfodiészteráz enzim gátlása, a protein kináz G közvetlen aktiválása, a  $\text{H}_2\text{S}$ -NO interakció során kialakuló molekulák és az oxidatív stressz csökkentése szintén hozzájárulhat a vegyület antihipertenzív hatásához [19, 26, 29, 30]. A szívelégtelenséghez, perifériás érbetegséghez egyaránt kapcsolódó káros kardiovaszkuláris szöveti remodelinget is csökkenti a kénhidrogén-kezelés, melyben a különféle szignalizációs útvonalakon keresztül megvalósuló apoptosigátlás, a szöveti fibroblast aktivitás, valamint a simaizom-hiperplázia csökkentése, az angiogenezis serkentése mellett az antioxidáns hatás is kiemelt szerepet játszik [19, 31]. In vitro körülmények között kén-hidrogén alkalmazásával csökkenthető volt a sejtek oxidált LDL felvétele, ezáltal az ehhez kapcsolódó intracelluláris károsodás, „habos sejt” képződés, míg az in vivo alkalmazott kezelés csökkentette az atheroscleroticus elváltozások súlyosságát [19]. Apo-E deficiens erekben az erek simaizomzatának kén-hidrogén-termeléséért felelős CSE enzim fokozott expressziója a kén-hidrogén antioxidáns hatása révén csökkentette az atheroscleroticus plakkok méretét és javította a plazma lipidprofilját [32]. Emellett a kén-hidrogén jótékony hatásait miokardiális iszkémia-reperfúzióban számos in vitro és in vivo kísérlet támasztja alá [33-35]. Hatékonyágát feltehetően a reperfúziós szakban kiemelt fontosságú antioxidáns tulajdonságai mellett anti-inflammatorikus, anti-apoptotikus, mitokondriális és ioncsatorna-hatásai magyarázzák [33]. A munkacsoportunk által korábban végzett in vitro sejterápiás szívizom iszkémia-reperfúzió modellben a NaHS előkezelés például szingifikánsan növelte a posztisztkémiai kardiomiociták és a „terápiás” humán zsírszöveti eredetű őssejtek túlélését egyaránt [36].

Összességében megjegyzendő azonban, hogy a számos megjelent tanulmány ellenére a vizsgálati eredmények sokszor ellentmondásosak, amely egyrészt a kén-hidrogén komplex, pleiotróp hatásaival függhet össze, másrészt a különböző kísérletes modellekben használt, eltérő jellegű kén-hidrogén donorvegyületek különbségeivel.

### A kén-hidrogén terápiás alkalmazásának lehetőségei

A kénhidrogén terápiás felhasználása kapcsán mindenekelőtt megemlítendő az évezredek óta alkalmazott fokhagyma, melynek fő hatóanyaga az allin nevű kéntartalmú aminosav, amely a fokhagyma levél szétrágásával, vagy összetörésével alakul allicinná az allináz enzim hatására. Az allicin spontán folyamat révén tovább bomlik szerves poliszulfáttá mint diallil-diszulfiddá (DADS) és dialliltrisulfiddá (DATS) [37], amelyekből redukált glutationnal való reakció során képződik  $\text{H}_2\text{S}$  [38]. A fokhagyma gyógyító hatását már az egyiptomiak is ismerték, és a leírások alapján Görögországban az atléták használták az állóképesség növelésére [39]. Ma is számos gyógyszer, illetve gyógyhatású készítmény tartalmazza a fokhagyma hatóanyagait. Főként kardioprotektív hatásaival kapcsolatban ismert, hogy csökkenti az oxidatív stresszt, a plazma koleszterinkoncentrációt, a vérelemek-aggregációt és a vérnyomást [40]. Széleskörű kardioprotektív hatásai – legalábbis részben – a kén-hidrogénnek és/vagy a képződő perszulfidoknak/poliszulfidoknak tulajdoníthatók [41]. Ugyancsak jól ismert tény a kénes termálvizek vérnyomáscsökkentő hatása, melynek hatásmechanizmusában szintén részt vehetnek a bőrön át felszívódó és belégzéssel a szervezetbe jutó poliszulfid vegyületek, valamint a kén-hidrogén. Egér in vivo modellben a szájon át elfogyasztott kénes harkányi termálvíz, valamint a nátrium-hidroszulfiddal dúsított ivóvíz egyaránt csökkentette a kísérletesen előidézett

bélgyulladás káros hatásait [42].

A terápiás felhasználással kapcsolatban két út különül el: a kén-hidrogént szintetizáló enzimek gátlása, ezen keresztül pedig az endogén H<sub>2</sub>S szintjének csökkentése, illetve donorvegyületek alkalmazása a szervezetben belüli kén-hidrogén-szint emelése érdekében [4]. Bár a szintetizáló enzimek gátlása – feltehetően az angiogenezis csökkentése útján – protektív szerepet mutatott egyes daganatos modellekben [43], mégis a H<sub>2</sub>S donorok alkalmazása kapott több figyelmet mint lehetséges terápiás alkalmazás. Ennek egyik oka az, hogy a H<sub>2</sub>S donorok protektív szerepének szemléltetése több kísérleti modellben meggyőzőnek bizonyult. A H<sub>2</sub>S lehetséges célmolekuláinak szerepük van az artériás hipertenzióban, ateroszklerózisban, miokardiális hipetrófiában, szívelégtelenségben, iszkémiá-reperfúziós károsodásban számos szervben, erektilis diszfunkcióban, preeclampsziában, krónikus gyulladásos betegségekben, peptikus fekély esetén és még számos további betegségben [3].

Az alkalmazott kísérletek kapcsán fontos, hogy a legtöbb kén-hidrogénnel kapcsolatos tanulmányban nátrium-hidrogén-szulfidot (NaHS) és nátrium-szulfidot (Na<sub>2</sub>S) használnak H<sub>2</sub>S donorként, bár napjainkban már ismert, hogy ezeknek a vegyületeknek számos hátrányos tulajdonságuk is van. Többek között gyors és rövid ideig tartó emelkedést indukálnak a kénhidrogén-koncentrációban, amely proinflammatorikus jellegű lehet, szemben a lassan felszabaduló H<sub>2</sub>S donorokkal [44]. Ennek ellenére a NaHS több kísérletes modellben is protektív hatást mutatott iszkémiás-reperfúziós sérülés során [37]. A lassan felszabaduló szintetikus H<sub>2</sub>S donorok közül a GYY4137 nevű vegyület a legismertebb. Ez egy vízdékony vegyület, amely spontán bomlása közben H<sub>2</sub>S-t szabadít fel 3-4 órával az oldás után. Vazorelaxációt, vérnyomás-csökkenést [45], a proinflammatorikus citokinek szekréciójának csökkent szintjét, csökkent COX-2 és iNOS expressziót hozott létre a kísérletek során [44].

Az L-ciszteint, mint a kénhidrogén-szintézis előanyagát széles körben alkalmazzák az endogén H<sub>2</sub>S produkció megnövelésére kísérletes tanulmányokban [37]. A kénhidrogén-termelés növelésére az L-cisztein helyett jó választás lehet a szintetikus cisztein származékok, mint a S-propil-cisztein (SPC), S-allil-cisztein (SAC) és a S-propargil-cisztein (SPRC) alkalmazása, melyek a CBS és CSE enzimek szubsztrátjai és enzimatisz utón kén-hidrogénné alakulnak [37]. Ezen anyagok számos jótékony hatását találták mint például az infarktus méretének csökkenését iszkémiás sérülésnél, a lipidperoxidáció csökkenését és a GSH-szint emelkedését hipoperfundált szíven, valamint az SPRC alkalmazásával a képződő kén-hidrogénhez köthető jótékony hatásokat detektáltak sejt- és szövetszinten egyaránt [46, 47].

Számos jelenleg használt gyógyszer emeli az endogén kénhidrogén-koncentrációt különböző szövetekben, ilyenek többek között a ramipril [48], az amlodipin [49], a digoxin [50], az aszpirin [51] és az atorvasztatin [52]. Az emelkedett kénhidrogén-szint kardioprotektív hatása révén fontos kiegészítő szerepet játszhat a sztatinkezelés során. Patkány in vivo modellben az atorvasztatin lipofil tulajdonsága révén akkumulálódott a trigliceridekben gazdag adipocitákban, és így emelte a kénhidrogén-szintet a perivaszkuláris zsírszövetben, valamint növelte a vazodilatátor hatását, ellentétben a pravasztatinnal [53]. A kén-hidrogén anti-ateroszklerotikus hatása alátámasztja olyan sztatinvegyületek klinikai alkalmazását, melyek a szervezetben belüli kénhidrogén-szint emelésével több támadásponton védnek az érlemezés ellen [54].

A gyakran használt sztatinok mellett az ACE-inhibitorok közül a tiol-csoportot tartalmazó zofenopril fontos megemlíteni, amely mind in vivo, mind in vitro kísérletek során erősebb kardioprotektív hatást mutatott a nem szulfhidratált ACE-gátlókkal szemben [55]. A jótékony hatások közé tartozik még az NO szintjének növelése, az ateroszklerotikus léziók kifejlődésének gátlása és a reaktív oxigén gyökök szintjének csökkentése is [55, 56]. Mindezek mellett a zofenopril perifériás vaszkuláris hatásáért felelős összetevők nagy része független az ACE-gátlásától, így az antihipertenzív hatás nagy valószínűséggel a felszabaduló kén-hidrogénnel állhat kapcsolatban [57].

Gyógyszerfejlesztési szempontból jelenleg leginkább olyan nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) kialakítása áll a kutatások előterében, melyek rendelkeznek az anti-inflammatorikus szerek klasszikus hatásaival, ugyanakkor módosított molekulájukból H<sub>2</sub>S is felszabadul [58]. Ide tartozik az S-aszpirin, az S-diklofenák, az S-naproxen, és az S-aszpirin [37]. A klasszikus NSAID szerek hosszan tartó szedésének ismert rizikója a gyomor- és nyombélfekély kialakulása, és a legtöbb, H<sub>2</sub>S-t felszabadító molekula esetében – feltehetően a jobb lokális véráramlás következtében – a nyálkahártyát károsító hatás kisebbnek bizonyult [37]. Az S-diklofenák vizsgálatakor az eredeti molekulának megfelelő vagy nagyobb anti-inflammatorikus hatást írtak le, a kén-hidrogén felszabadulása pedig ebben a formában a leglassabb a többi H<sub>2</sub>S donor molekulával összehasonlítva, mindezek alapján pedig alkalmazható lehet mint alternatív H<sub>2</sub>S donor [59]. Egerekben létrehozott, doxorubicin indukálta kardiomiopátiában az S-diklofenák védő szerepét találták, méghozzá a réskapcsolatok denzitásának emelésével, továbbá S-diklofenák kezelés hatására a doxorubicin okozta oxidatív

stressz súlyossága is csökkent koncentrációfüggő módon [59]. A NaHS alkalmazásával leírt hasonló tapasztalatok alapján feltételezhető, hogy mindezek hátterében az S-diklofenákból felszabaduló H<sub>2</sub>S antioxidáns és anti-inflammatórikus hatása áll [59]. Emellett egy korábbi tanulmányban az S-diklofenák jelentős jótékony hatását találták iszkémia-reperfúziós károsodás során izolált nyúlszívben egyrészt a megnövekedett cisztein transzport miatt létrejött GSH-szint emelkedés, másfelől a kén-hidrogén anti-inflammatórikus hatásának az eredményeképpen [60].

### Összefoglalás

A korábban egyértelműen toxikus, élő szervezetekre káros gáz halmazállapotú kéhidrogént ma már egyértelműen a nitrogén-monoxidhoz hasonló, endogénean termelődő szabályozó molekulaként tarthatjuk számon. Hatásai szerteágazóak, a kardiovaszkuláris rendszerben számos in vitro és in vivo kutatási eredmény támasztotta alá kedvező hatásait. A jövőbe tekintve megállapítható, hogy a molekula jelentős terápiás potenciált hordozhat magában a kardiovaszkuláris prevenció, továbbá a terápiás felhasználás tekintetében egyaránt.

#### Irodalomjegyzék:

1. Wu, L. and R. Wang, Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol Rev*, 2005. 57(4): p. 585-630.
2. Anggard, E., Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet*, 1994. 343(8907): p. 1199-206.
3. Wang, R., Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol Rev*, 2012. 92(2): p. 791-896.
4. Szabo, C., Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*, 2007. 6(11): p. 917-35.
5. Zhao, W., et al., The vasorelaxant effect of H<sub>2</sub>S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J*, 2001. 20(21): p. 6008-16.
6. Mustafa, A.K., et al., Hydrogen sulfide as endothelium-derived hyperpolarizing factor sulfhydrates potassium channels. *Circ Res*, 2011. 109(11): p. 1259-68.
7. Levitt, M.D., et al., Detoxification of hydrogen sulfide and methanethiol in the cecal mucosa. *J Clin Invest*, 1999. 104(8): p. 1107-14.
8. Jennings, M.L., Transport of H<sub>2</sub>S and HS(-) across the human red blood cell membrane: rapid H<sub>2</sub>S diffusion and AE1-mediated Cl(-)/HS(-) exchange. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013. 305(9): p. C941-50.
9. Toohey, J.I., Sulphane sulphur in biological systems: a possible regulatory role. *Biochem J*, 1989. 264(3): p. 625-32.
10. Nagy, P., et al., Chemical aspects of hydrogen sulfide measurements in physiological samples. *Biochim Biophys Acta*, 2014. 1840(2): p. 876-91.
11. Cortese-Krott, M.M., et al., Key bioactive reaction products of the NO/H<sub>2</sub>S interaction are S/N-hybrid species, polysulfides, and nitroxyl. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015. 112(34): p. E4651-60.
12. Paul, B.D. and S.H. Snyder, H<sub>2</sub>S: A Novel Gasotransmitter that Signals by Sulfhydration. *Trends Biochem Sci*, 2015. 40(11): p. 687-700.
13. Mustafa, A.K., et al., H<sub>2</sub>S signals through protein S-sulfhydration. *Sci Signal*, 2009. 2(96): p. ra72.
14. Kimura, Y. and H. Kimura, Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FASEB J*, 2004. 18(10): p. 1165-7.
15. Reiffenstein, R.J., W.C. Hulbert, and S.H. Roth, Toxicology of hydrogen sulfide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1992. 32: p. 109-34.
16. Bhatia, M., et al., Role of hydrogen sulfide in acute pancreatitis and associated lung injury. *FASEB J*, 2005. 19(6): p. 623-5.



17. Li, L., et al., Hydrogen sulfide is a novel mediator of lipopolysaccharide-induced inflammation in the mouse. *FASEB J*, 2005. 19(9): p. 1196-8.
18. Wu, L., et al., Pancreatic islet overproduction of H<sub>2</sub>S and suppressed insulin release in Zucker diabetic rats. *Lab Invest*, 2009. 89(1): p. 59-67.
19. Yu, X.H., et al., Hydrogen sulfide as a potent cardiovascular protective agent. *Clin Chim Acta*, 2014. 437: p. 78-87.
20. Xu, M., et al., Electrophysiological effects of hydrogen sulfide on pacemaker cells in sinoatrial nodes of rabbits. *Sheng Li Xue Bao*, 2008. 60(2): p. 175-80.
21. Xu, M., et al., Electrophysiological effects of hydrogen sulfide on human atrial fibers. *Chin Med J (Engl)*, 2011. 124(21): p. 3455-9.
22. Wang, M.J., W.J. Cai, and Y.C. Zhu, Hydrogen sulphide in cardiovascular system: A cascade from interaction between sulphur atoms and signalling molecules. *Life Sci*, 2016. 153: p. 188-97.
23. Geng, B., et al., H<sub>2</sub>S generated by heart in rat and its effects on cardiac function. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004. 313(2): p. 362-8.
24. Sun, Y.G., et al., Hydrogen sulphide is an inhibitor of L-type calcium channels and mechanical contraction in rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*, 2008. 79(4): p. 632-41.
25. Yong, Q.C., et al., Regulation of heart function by endogenous gaseous mediators-crosstalk between nitric oxide and hydrogen sulfide. *Antioxid Redox Signal*, 2011. 14(11): p. 2081-91.
26. Meng, G., et al., Emerging role of hydrogen sulfide in hypertension and related cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol*, 2015. 172(23): p. 5501-11.
27. Abe, K. and H. Kimura, The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci*, 1996. 16(3): p. 1066-71.
28. Hosoki, R., N. Matsuki, and H. Kimura, The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997. 237(3): p. 527-31.
29. Dunn, W.R., et al., Effects of hydrogen sulphide in smooth muscle. *Pharmacol Ther*, 2016. 158: p. 101-13.
30. Coletta, C., et al., Hydrogen sulfide and nitric oxide are mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. 109(23): p. 9161-6.
31. Meng, G., et al., Hydrogen Sulfide Donor GYY4137 Protects against Myocardial Fibrosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2015. 2015: p. 691070.
32. Cheung, S.H., et al., Anti-atherogenic effect of hydrogen sulfide by over-expression of cystathionine gamma-lyase (CSE) gene. *PLoS One*, 2014. 9(11): p. e113038.
33. Dongo, E., et al., The cardioprotective potential of hydrogen sulfide in myocardial ischemia/reperfusion injury (review). *Acta Physiol Hung*, 2011. 98(4): p. 369-81.
34. Wu, D., et al., Role of Hydrogen Sulfide in Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev*, 2015. 2015: p. 186908.
35. Shen, Y., et al., The Cardioprotective Effects of Hydrogen Sulfide in Heart Diseases: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Potential. *Oxid Med Cell Longev*, 2015. 2015: p. 925167.
36. Dongo, E., et al., H<sub>2</sub>S preconditioning of human adipose tissue-derived stem cells increases their efficacy in an in vitro model of cell therapy for simulated ischemia. *Life Sci*, 2014. 113(1-2): p. 14-21.
37. Beltowski, J., Hydrogen sulfide in pharmacology and medicine--An update. *Pharmacol Rep*, 2015. 67(3): p.

647-58.

38. Liang, D., et al., Diallyl Trisulfide Is a Fast H<sub>2</sub>S Donor, but Diallyl Disulfide Is a Slow One: The Reaction Pathways and Intermediates of Glutathione with Polysulfides. *Org Lett*, 2015. 17(17): p. 4196-9.
39. Lawson LD, B.R., *Phytomedicines of Europe. Chemistry and Biological Activity*. 1998, American Chemical Society: Washington DC. p. 176-209.
40. Benavides, G.A., et al., Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007. 104(46): p. 17977-82.
41. Bradley, J.M., C.L. Organ, and D.J. Lefer, Garlic-Derived Organic Polysulfides and Myocardial Protection. *J Nutr*, 2016. 146(2): p. 403S-409S.
42. Pozsgai, G., et al., Thermal spring water drinking attenuates dextran-sulfate-sodium-induced colitis in mice. *Inflammopharmacology*, 2015. 23(1): p. 57-64.
43. Szabo, C., et al., Tumor-derived hydrogen sulfide, produced by cystathionine-beta-synthase, stimulates bioenergetics, cell proliferation, and angiogenesis in colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(30): p. 12474-9.
44. Whiteman, M., et al., The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages. *Antioxid Redox Signal*, 2010. 12(10): p. 1147-54.
45. Li, L., et al., Characterization of a novel, water-soluble hydrogen sulfide-releasing molecule (GYY4137): new insights into the biology of hydrogen sulfide. *Circulation*, 2008. 117(18): p. 2351-60.
46. Pan, L.L., et al., S-Propargyl-cysteine (SPRC) attenuated lipopolysaccharide-induced inflammatory response in H9c2 cells involved in a hydrogen sulfide-dependent mechanism. *Amino Acids*, 2011. 41(1): p. 205-15.
47. Huang, C., et al., Cardioprotective effects of a novel hydrogen sulfide agent-controlled release formulation of S-propargyl-cysteine on heart failure rats and molecular mechanisms. *PLoS One*, 2013. 8(7): p. e69205.
48. Wilinski, J., et al., Ramipril enhances the endogenous hydrogen sulfide tissue concentration in mouse heart and brain. *Folia Med Cracov*, 2008. 49(3-4): p. 123-30.
49. Wilinski, B., et al., Amlodipine affects endogenous hydrogen sulfide tissue concentrations in different mouse organs. *Folia Med Cracov*, 2011. 51(1-4): p. 29-35.
50. Wilinski, B., et al., Digoxin increases hydrogen sulfide concentrations in brain, heart and kidney tissues in mice. *Pharmacol Rep*, 2011. 63(5): p. 1243-7.
51. Biliska, A., et al., Effects of aspirin on the levels of hydrogen sulfide and sulfane sulfur in mouse tissues. *Pharmacol Rep*, 2010. 62(2): p. 304-10.
52. Wilinski, B., et al., Atorvastatin affects the tissue concentration of hydrogen sulfide in mouse kidneys and other organs. *Pharmacol Rep*, 2011. 63(1): p. 184-8.
53. Wojcicka, G., et al., Differential effects of statins on endogenous H<sub>2</sub>S formation in perivascular adipose tissue. *Pharmacol Res*, 2011. 63(1): p. 68-76.
54. Xu, S., Z. Liu, and P. Liu, Targeting hydrogen sulfide as a promising therapeutic strategy for atherosclerosis. *Int J Cardiol*, 2014. 172(2): p. 313-7.
55. Evangelista, S. and S. Manzini, Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. *J Int Med Res*, 2005. 33(1): p. 42-54.
56. Buikema, H., et al., Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol*, 2000. 130(8): p. 1999-2007.

57. Bucci, M., et al., Hydrogen sulfide accounts for the peripheral vascular effects of zofenopril independently of ACE inhibition. *Cardiovasc Res*, 2014. 102(1): p. 138-47.

58. Lavu, M., S. Bhushan, and D.J. Lefer, Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci (Lond)*, 2011. 120(6): p. 219-29.

59. Zhang, H., et al., S-diclofenac protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice via ameliorating cardiac gap junction remodeling. *PLoS One*, 2011. 6(10): p. e26441.

60. Rossoni, G., et al., The hydrogen sulphide-releasing derivative of diclofenac protects against ischaemia-reperfusion injury in the isolated rabbit heart. *Br J Pharmacol*, 2008. 153(1): p. 100-9.

---

Ábrák:

Táblázatok:

---