

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-45-49

РАСТВОРИМАЯ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗА КАК МИШЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В. В. Быков^{1,2}, А. И. Венгеровский^{2,*}, В. В. Удут³

В обзоре рассмотрены механизмы фармакологического действия новых классов соединений — стимуляторов и активаторов растворимой гуанилатциклазы. Эти вещества независимо от оксида азота активируют растворимую гуанилатциклазу цитозоля гладких мышц сосудов и вызывают накопление циклического гуанозинмонофосфата. В отличие от донаторов группы NO нитратов прямые стимуляторы и активаторы гуанилатциклазы оказывают эндотелийпротективное действие, не вызывают тахикардию, к ним не развивается толерантность. В медицинской практике применяют риоцигуат и верицигуат, фармацевтическими компаниями проводится поиск новых стимуляторов и активаторов для применения при легочной артериальной гипертензии, системной артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, атеросклерозе, хронической болезни почек, сахарном диабете. Активаторы могут оказывать терапевтическое действие при тяжелой патологии, когда из-за активации перекисного окисления гуанилатциклаза утратила гем.

Ключевые слова: циклический гуанозинмонофосфат; оксид азота; стимуляторы, активаторы растворимой гуанилатциклазы; доклинические и клинические исследования.

ВВЕДЕНИЕ

Растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) цитозоля клеток представляет собой гемсодержащую лигазу, гетеродимер из субъединиц $\alpha_{1,2}$ и $\beta_{1,2}$ [42]. Субъединица β_1 содержит домен *H-NOX*, ответственный за связывание с оксидом азота (NO). После активации оксидом азота рГЦ катализирует синтез вторичного мессенджера — циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Под влиянием цГМФ активируется саркоплазматическая Ca^{2+} -АТФаза с последующим депонированием ионов кальция. цГМФ также повышает проницаемость калиевых каналов клеточной мембраны, что сопровождается гиперполяризацией и уменьшением входа Ca^{2+} по потенциалзависимым каналам L-типа. В результате этих эффектов расширяются сосуды, тормозятся пролиферация их гладких мышц и ремоделирование, уменьшается агрегация тромбоцитов и лейкоцитов [23]. Протеинкиназа G повышает связывание цГМФ с каталитическим доменом фосфодиэстеразы (ФДЭ) V типа, фосфорилирует этот фермент, в результате ускоряется инактивация цГМФ [31].

Активные формы кислорода, генерируемые при участии НАДФН-оксидаз и NO-синтазы, нарушают

функции сигнального пути NO–рГЦ–цГМФ [29]. При взаимодействии NO с O_2^- образуется свободный радикал пероксинитрит. Он окисляет двухвалентное железо гема рГЦ в трехвалентное. рГЦ с окисленным атомом железа (Fe^{3+}) не чувствительна к действию NO, постепенно утрачивает гем и разрушается при участии регулятора протеолиза белков убиквитина. На фоне окислительного стресса (ОС) снижаются транспорт NO к активному центру рГЦ, а также транскрипция гена и стабильность матричной РНК фермента [35]. Активность рГЦ уменьшается вследствие мутаций гена, кодирующего ее субъединицу α_1 [21].

Дефицит цГМФ в гладкомышечных клетках сосудов рассматривают как важное патогенетическое звено в развитии системной артериальной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Для лечения этих заболеваний применяют лекарственные средства (ЛС), повышающие содержание цГМФ в клетках. Усиление независимого от NO биосинтеза цГМФ является более надежным и безопасным способом фармакологической коррекции дефектов сигнального пути NO–рГЦ–цГМФ, чем применение донаторов NO или задержка инактивации цГМФ с помощью ингибиторов ФДЭ [20]. К ЛС, образующим группу NO, быстро развивается толерантность. Открытие веществ с прямым действием на рГЦ стало важным этапом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [37].

Химические соединения, повышающие активность рГЦ независимо от NO, разделяют на стимуляторы и

¹ Инновационные Фармакологические Разработки, Россия, 634021, г. Томск, ул. Елизаровых, 79/4.

² Сибирский государственный медицинский университет, Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2.

³ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.

активаторы фермента. Стимуляторы увеличивают чувствительность гема рГЦ к низким концентрациям NO за счет стабилизации связи NO–рГЦ [37]. С помощью метода флуоресцентных меток, масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса установлено, что рецептор стимуляторов находится в туннеле для выхода NO из кармана в домене *H-NOX* субъединицы β_1 рГЦ. Стимуляторы блокируют этот туннель и удлиняют экспозицию NO в области гема [22].

Активаторы взаимодействуют с доменом апофермента рГЦ, не связанным с гемом, и имитируют присутствие гема. Их роль особенно важна в условиях ОС, когда окисляется Fe^{2+} гема и появляется нечувствительная к NO форма рГЦ. Стимуляторы и активаторы рГЦ оказывают фармакологическое действие в наномолярных концентрациях [16, 26].

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Поиск стимуляторов рГЦ впервые проведен в компании Bayer (Германия). В экспериментах *in vitro* бензилпроизводное индазола с шифром YC-1 в концентрации 100 мкМ в 30–40 раз увеличивало активность рГЦ, потенцировало стимулирующее действие донаторов NO, но утрачивало активность после удаления гема фермента. Кроме того, соединение YC-1 в эффективных концентрациях ингибировало ФДЭ. Производное 5-циклопропил-4-аминопиримидина BAY 41-2272 стимулировало рГЦ значительно сильнее (EC_{50} соответственно 0,1 и 0,5 мкМ в присутствии и отсутствии NO), чем вещество YC-1, но в эффективных концентрациях не ингибировало ФДЭ. Это соединение устраняло вызванное фенилэфрином сокращение изолированных колец аорты кролика начиная с концентрации 0,3 мкМ, повышало образование цГМФ в культуре клеток яичника китайского хомячка в минимальной концентрации 0,03 мкМ. EC_{50} соединения YC-1 в обоих тестах составляла 10 мкМ [11].

4,6-Диамино-5-морфолиновый аналог соединения BAY 41-2272 с шифром BAY 41-8543 вызывал расслабление колец аорты в 3 раза сильнее своего прототипа. Все эти соединения имеют низкую биодоступность при введении в желудок крысам, соединение BAY 41-2272 ингибирует изоферменты цитохрома P450 [32].

Для повышения биодоступности при приеме внутрь и устранения влияния на цитохром P450 в молекулы рассмотренных веществ были включены полярные радикалы. Соединение BAY 63-2521, получившее название “Риоцигуат”, в опытах *in vitro* стимулировало очищенную рекомбинантную рГЦ в широком диапазоне концентраций — от 0,1 до 100 мкМ. При введении в желудок спонтанно-гипертензивным крысам линии SHR [25] и крысам линии Dahl [15] соединение BAY 63-2521 длительно снижало артериальное давление и увеличивало выживаемость, у мышей линии C57BL/6J с отсутствием эндотелиальной NO-синтазы и вызванным стрептозотоцином сахарным диабетом

уменьшало артериальное давление и в комбинации с блокатором AT_1 -рецепторов ангиотензина II телмисартаном ослабляло альбуминурию [27].

В 2013 г. риоцигуат был одобрен в США для приема внутрь при легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у людей старше 18 лет, с 2020 г. применяется по этим же показаниям в России. Риоцигуат уменьшает сопротивление легочных артерий, препятствует пролиферации ангиомиоцитов, воспалению и фиброзу легких, снижает постнагрузку на правый желудочек сердца и содержание мозгового натрийуретического пептида в плазме. Биодоступность риоцигуата составляет 94 %, связь с альбуминами и кислым α_1 -гликопротеином плазмы — 95 %. В легких и печени риоцигуат подвергается N-деметилированию изоферментом 1A1 цитохрома P450, не влияет на активность его изоферментов. Неактивные деметилированные метаболиты риоцигуата глюкуронируются и выводятся с мочой и желчью. Период полуэлиминации риоцигуата составляет 7 ч [24].

Продолжаются клинические исследования III фазы риоцигуата в качестве ЛС для лечения легочной артериальной гипертензии у детей, легочной артериальной гипертензии в сочетании с сердечной недостаточностью и склеродермией.

Соединение BAY 1021189 зарегистрировано в 2021 г. в США под названием “Веридигуат”. Веридигуат отличается высокой биодоступностью (93 %), длительным периодом полуэлиминации (30 ч), не влияет на активность цитохрома P450 [30]. Рекомендован для лечения больных хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка меньше 45 % [30].

Успешные клинические испытания риоцигуата и веридигуата подтолкнули несколько фармацевтических компаний начать разработку собственных стимуляторов рГЦ. Фармацевтической компанией Ironwood Pharmaceuticals (США) были синтезированы и изучены 3 бис-гетероциклических производных пиразолопиридина: IW-7973 (пралицигуат), IW-1701 (олинцигуат) и IW-6463. В экспериментах на мышах линии C57Bl/6 с моделью ожирения, вызванного высококалорийным кормом, пралицигуат повышал толерантность к глюкозе, чувствительность рецепторов к инсулину и нормализовал содержание триглицеридов в плазме [34]. При экспериментальной диабетической нефропатии и ожирении у крыс линии ZSF1 (потомство животных, гомозиготных по гену рецептора лептина) пралицигуат снижал уровень глюкозы плазмы и ослаблял протеинурию, на модели неалкогольной жировой дистрофии печени у мышей уменьшал выраженность стеатоза [14]. При введении крысам в желудок пралицигуат хорошо всасывается в кровь, быстро проникает в ткани и органы, имеет длительный период полуэлиминации (около 30 ч) и преимущественно печеночный клиренс [10].

В завершённых клинических испытаниях фазы II прапидигуат уменьшал артериальное давление, уровень глюкозы и холестерина в плазме больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией [18], но не влиял на симптомы диабетической нефропатии [17] и недостаточности левого желудочка сердца [39].

Олинцигуат у мышей линии Townes с фенотипом гемоглобина HbSS (модель серповидно-клеточной анемии) оказывал противовоспалительное (снижал сывороточные концентрации провоспалительных интерлейкинов-1 β и -6) и нефропротективное (уменьшал содержание маркеров гломерулярного повреждения цистатина С и липокаина 2) действие [38]. Завершены клинические испытания фазы II олинцигуата у пациентов с серповидноклеточной анемией [3], а также у пациентов с нарушениями моторики нижней части пищевода [2].

Соединение с шифром IW-6463 в доклинических исследованиях показало высокую биодоступность при введении животным в желудок, хорошо проникало через гематоэнцефалический барьер. Находится в фазе II клинических испытаний при наследственной митохондриальной энцефалопатии [4].

В России разрабатывается стимулятор рГЦ — производное индолинона с шифром GRS [9]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* соединение GRS тормозило агрегацию тромбоцитов [7], уменьшало дисфункцию эндотелия у крыс с моделью инфаркта миокарда [8]. Его биодоступность при приеме внутрь составляет 23 %, период полуэлиминации — около 3 ч [6], отсутствует влияние на активность цитохрома P450 [12]. Вещество GRS для приема внутрь успешно прошло фазу I клинических испытаний. Доказана его безопасность при однократном и многократном применении у здоровых добровольцев в дозе, превышающей 10 терапевтических доз. Находится в фазе II клинических испытаний у пациентов со стабильной стенокардией I – III функциональных классов после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации.

Активаторы растворимой гуанилатциклазы

В скрининговых исследованиях, проведенных компанией Bayer (Германия), открыто соединение BAY 58-2667 (цинацигуат) — активатор окисленной формы рГЦ, лишённой гема. Цинацигуат расширял сосуды большого и малого круга кровообращения свиней [26]. У мышей с отсутствием гена эндотелиальной NO-синтазы и вызванным стрептозотоцином сахарным диабетом оказывал нефропротективное действие: снижал уровень креатинина плазмы, повышал скорость клубочковой фильтрации, препятствовал пролиферации мезангиальных клеток в клубочках почек [19]. У мышей возрастом более 24 мес цинацигуат вызывал регресс доброкачественной гиперплазии предстательной железы и снижал давление в мочевом пузыре [43]. У крыс линии Льюис замедлял развитие эн-

дотелиальной дисфункции аортальных трансплантатов: уменьшал фрагментацию ДНК, экспрессию маркера апоптоза каспазы-3 и молекулы адгезии лейкоцитов VCAM-1 [41]. У крыс с моделью легочной артериальной гипертензии, вызванной введением пирролизидинового алкалоида кроталарии нарядной — монокроталина, цинацигуат уменьшал выраженность легочной артериальной гипертензии, гипертрофию правого желудочка и ремоделирование сосудов легких [13]. Цинацигуат проходит клинические испытания фазы II в качестве средства для лечения пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью [1].

Совместными усилиями двух фармацевтических компаний Alcon (США) и Novartis (Швейцария) разработан активатор рГЦ с шифром MGV354. В доклинических исследованиях при применении в форме глазных капель он уменьшал внутриглазное давление у кроликов и обезьян [28], однако в клинических испытаниях при глаукоме не показал значимого гипотензивного эффекта и вызывал гиперемию глаз [36].

В 2001 г. исследователи компании Hoechst Marion Roussel (Германия) обнаружили, что производные антралиновой кислоты активируют лишённую гема форму рГЦ. Два соединения с шифрами HMR 1766 (атацигуат) и S-3448 препятствовали вызванному фенилэфрином сокращению колец аорты крыс. Атацигуат уменьшал выраженность атеросклероза и улучшал зависимое от эндотелия расширение сосудов у мышей с нокаутированным геном апополипротеина E [33]. У крыс линии ZDF с ожирением и сахарным диабетом уменьшал мышечную слабость и ускорял восстановление работоспособности после физической нагрузки [40].

Фармацевтической компанией Bayer (Германия) в попытках улучшить фармакокинетику и профиль безопасности ранее изученных активаторов рГЦ синтезировано соединение BAY 1101042 (рункацигуат). Оно значительно и селективно активировало окисленную форму рГЦ, лишённую гема. В культуре клеток яичника китайского хомячка рункацигуат повышал образование цГМФ в концентрации 0,02 мкМ. У нормотензивных и спонтанно-гипертензивных крыс рункацигуат снижал артериальное давление, в хроническом эксперименте на трансгенных крысах линии TGR с генетически обусловленной высокой активностью ренина ослаблял повреждение почек, вызванное ингибитором эндотелиальной NO-синтазы веществом L-NAME. В этом эксперименте рункацигуат уменьшал протеинурию, нормализовал клиренс креатинина, препятствовал гипертрофии правого и левого желудочков сердца, уменьшал гибель животных [16]. Рункацигуат проходит клинические испытания фазы II в качестве средства для лечения непролиферативной диабетической ретинопатии [5].

В настоящее время отсутствуют активаторы рГЦ, одобренные к применению или находящиеся на ста-

дии III клинических исследований. Многие соединения с активирующим действием на рГЦ были отвергнуты в фазе II клинических исследований из-за малой эффективности или опасных побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка стимуляторов и активаторов рГЦ является перспективным направлением фармакотерапии. Стимуляторы прямо связываются с восстановленной формой рГЦ, содержащей гем с двухвалентным железом, активаторы взаимодействуют с окисленной рГЦ, лишенной гема. Все соединения независимо от NO восстанавливают функции сигнального пути NO–рГЦ–цГМФ. Многие стимуляторы и активаторы рГЦ находятся на этапе доклинических и клинических исследований в качестве потенциальных средств для лечения системной артериальной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, заболеваний почек, сахарного диабета. В клинической практике применяют стимуляторы рГЦ рицигуат при хронической тромбоэмболической, идиопатической наследственной и вторичной легочной артериальной гипертензии, верицигуат — при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Активаторы могут применяться для лечения тяжелых заболеваний, сопровождающихся усилением свободно-радикального окисления с потерей гема рГЦ. Высокая распространённость нарушений пути NO–рГЦ–цГМФ и уникальный терапевтический потенциал стимуляторов и активаторов рГЦ открывают перспективу создания эффективных и безопасных лекарственных средств этой группы и появления новых показаний к их применению при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек и сахарном диабете.

ЛИТЕРАТУРА

- База данных международных клинических исследований: официальный сайт. Клиническое испытание NCT01064037 (2010). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064037>.
- База данных международных клинических исследований: официальный сайт. Клиническое испытание NCT02931565 (2016). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02931565>.
- База данных международных клинических исследований: официальный сайт. Клиническое испытание NCT03285178 (2017). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03285178>.
- База данных международных клинических исследований: официальный сайт. Клиническое испытание NCT04475549 (2020). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04475549>.
- База данных международных клинических исследований: официальный сайт. Клиническое испытание NCT04722991 (2021). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04722991>.
- В. В. Быков, К. А. Леонов, В. Ю. Серебров, В. В. Удут, *J. Sib. Med. Sci.*, **3**(2019), 44–51 (2019); doi: 10.31549/2542-1174-2019-3-44-51.
- В. В. Быков, Г. А. Чернышева, В. И. Смольякова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **82**(7), 10–13 (2019); doi: 10.30906/0869-2092-2019-82-7-10-13.
- В. В. Быков, В. И. Смольякова, Г. А. Чернышева и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **172**(12), 707–710 (2021); doi: 10.47056/0365-9615-2021-172-12-707-710.
- В. Г. Граник, С. Ю. Рядова, В. А. Паршин и др., Патент РФ, RU 2 483 066 C1 (2011).
- A. R. Banijamali, A. E. Carvalho, J. D. Wakefield, et al., *Pharmacol. Res. Perspect.*, **8**(2), e00579 (2020); doi: 10.1002/prp2.579.
- E. Bischoff, J. P. Stasch, *Circulation*, **110**(12), e320–e321 (2004); doi: 10.1161/01.CIR.0000142209.28862.12.
- V. V. Bykov, V. Y. Serebrov, E. V. Uдут, et al., *Bull. Exp. Biol. Med.*, **168**(8), 739–742 (2020); doi: 10.1007/s10517-020-04792-y.
- M. Chester, G. Seedorf, P. Tourneux, et al., *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, **301**(5), L755–764 (2011); doi: 10.1152/ajplung.00138.2010.
- R. Flores-Costa, J. Alcaraz-Quiles, E. Titos, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **175**(6), 953–967 (2018); doi: 10.1111/bph.14137.
- S. Geschka, A. Kretschmer, Y. Sharkovska, et al., *PLoS One*, **6**(7), e21853 (2011); doi: 10.1371/journal.pone.0021853.
- M. G. Hahn, T. Lampe, S. El Sheikh, et al., *J. Med. Chem.*, **64**(9), 5323–5344 (2021); doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c02154.
- J. P. Hanrahan, I. H. de Boer, G. L. Bakris, et al., *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **16**(1), 59–69 (2020); doi: 10.2215/CJN.08410520.
- J. P. Hanrahan, J. P. Seferovic, J. D. Wakefield, et al., *Diabetologia*, **63**(4), 733–743 (2020); doi: 10.1007/s00125-019-05062-x.
- M. Harloff, S. Prüschenk, R. Seifert, J. Schlossmann, *Br. J. Pharmacol.*, (2021); doi: 10.1111/bph.15425.
- M. M. Hoeper, G. Simonneau, P. A. Corris, et al., *Eur. Respir. J.*, **50**(3), 1602425 (2017); doi: 10.1183/13993003.02425-2016.
- T. Kessler, J. Wobst, B. Wolf, et al., *Circulation*, **136**(5), 476–489 (2017); doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024152.
- R. Liu, Y. Kang, L. Chen, *Nat. Commun.*, **12**(1), 5492 (2021); doi: 10.1038/s41467-021-25617-0.
- J. O. Lundberg, M. T. Gladwin, E. Weitzberg, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **14**(9), 623–641 (2015); doi: 10.1038/nrd4623.
- A. M. Marra, M. Halank, N. Benjamin, et al., *Respir. Res.*, **19**(1), 258 (2018); doi: 10.1186/s12931-018-0957-y.
- J. Mittendorf, S. Weigand, C. Alonso-Alija, et al., *Chem. Med. Chem.*, **4**(5), 853–865 (2009); doi: 10.1002/cmdc.200900014.
- T. Næsheim, O. J. How, T. Myrnel, *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **26**(1), 75–87 (2021); doi: 10.1177/1074248420940897.
- I. M. Ott, M. L. Alter, K. von Websky, et al., *PLoS One*, **7**(8), e42623 (2012); doi: 10.1371/journal.pone.0042623.
- G. Prasanna, L. Ferrara, C. Adams, et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **59**(5), 1704–1716 (2018); doi: 10.1167/iovs.18-23772.
- R. H. Ritchie, G. R. Drummond, C. G. Sobey, et al., *Pharmacol. Res.*, **116**, 57–69 (2017); doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.017.
- H. Ruehs, D. Klein, M. Frei, et al., *Clin. Pharmacokinet.*, **60**(11), 1407–1421 (2021); doi: 10.1007/s40262-021-01024-y.
- S. D. Rybalkin, I. G. Rybalkina, R. Feil, et al., *J. Biol. Chem.*, **277**(5), 3310–3317 (2002); doi: 10.1074/jbc.M106562200.
- P. Sandner, D. P. Zimmer, G. T. Milne, et al., *Handb. Exp. Pharmacol.*, **264**(2), 355–394 (2021); doi: 10.1007/164_2018_197.

33. A. Schaefer, J. Bauersachs, *Drugs Fut.*, **32**(8), 731 (2007); doi: 10.1358 / dof.2007.032.08.1112504.
34. C. D. Schwartzkopf, J. Hadcock, J. E. Jones, et al., *Diabetes*, **67**(1), 1886-P (2018); doi: 10.2337 / db18-1886-P.
35. I. G. Sharina, E. Martin, *Antioxid. Redox. Signal*, **26**(3), 122 – 136 (2017); doi: 10.1089 / ars.2016.6687.
36. R. Stacy, K. Huttner, J. Watts, et al., *Am. J. Ophthalmol.*, **192**, 113 – 123 (2018); doi: 10.1016 / j.ajo.2018.05.015.
37. J. P. Stasch, A. J. Hobbs, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **191**, 277 – 308 (2009); doi: 10.1007 / 978-3-540-68964-5 13.
38. B. Tchernychev, H. Li, S. K. Lee, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **178**(17), 3463 – 3475 (2021); doi: 10.1111 / bph.15492.
39. J. E. Udelson, G. D. Lewis, S. J. Shah, et al., *JAMA*, **324**(15), 1522 – 1531 (2020); doi: 10.1001 / jama.2020.16641.
40. M. van Eickels, S. Wassmann, A. Schäfer, et al., *BMC Pharmacol.*, **77**(1), S4 (2007); doi: 10.1186 / 1471-2210-7-S1-S4.
41. G. Veres, Y. Bai, K. A. Stark, et al., *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, **32**(5), 803 – 811 (2021); doi: 10.1093 / icvts / ivaa329.
42. E. C. Wittenborn, M. A. Marletta, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(11), 5439 (2021); doi: 10.3390 / ijms22115439.
43. I. V. Zabbarova, Y. Ikeda, M. G. Kozlowski, et al., *J. Pathol.*, (2021); doi: 10.1002 / path.5859.

Поступила 01.03.22

STIMULATORS AND ACTIVATORS OF SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE AS POTENTIAL DRUGS

V. V. Bykov^{1,2}, A. I. Vengerovskii^{2,*}, and V. V. Udut³

¹ Innovative Pharmacology Research & Development LLC, ul. Elizarovykh 79/4, Tomsk, 634028 Russia

² Siberian State Medical University, ul. Moskovskii trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

³ E. D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, ul. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia

* e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru

This review considers the mechanisms of action of two classes of compounds: stimulators and activators of soluble guanylate cyclase (sGC). These compounds activate (independently of nitric oxide) the soluble guanylate cyclase of vascular wall cytosol and increase the accumulation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Unlike NO donors, direct sGC stimulators and activators exhibit endothelium-protective action, while not inducing tachycardia and drug tolerance. In addition to riociguat and vericiguat already used in clinical practice, pharmaceutical companies are searching for new sGC stimulators and activators to treat pulmonary arterial hypertension, systemic arterial hypertension, heart failure, atherosclerosis, chronic kidney disease, and diabetes mellitus. The activators can also exert therapeutic action in severe pathology, when guanylate cyclase loses heme because of activated lipid peroxidation.

Keywords: cyclic guanosine monophosphate; nitric oxide; soluble guanylate cyclase; stimulators; activators; preclinical and clinical studies.