

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.127-085:577.3

C-JUN N-ТЕРМИНАЛЬНЫЕ КИНАЗЫ И ИХ МОДУЛЯТОРЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.В. Шведова^{1,5}, Я.Д. Анфиногенова^{1,2,5}, С.В. Попов², И.А. Щепеткин^{1,3}, Д.Н. Аточин^{1,4}

¹Центр RASA в Томске, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский политехнический университет"

²Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

³Отдел микробиологии и иммунологии, университет штата Монтана, Бозман, США

⁴Центр сердечно-сосудистых исследований и Отдел кардиологии, Главный госпиталь Массачусетса, Гарвардская медицинская школа, Чарльзтаун, Массачусетс, США

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск
E-mail: anfiy@gmail.com

C-JUN N-TERMINAL KINASES AND THEIR MODULATORS IN MYOCARDIAL ISCHEMIA/REPERFUSION INJURY (REVIEW)

M.V. Shvedova¹, Y. Anfinogenova^{1,2}, S.V. Popov², I.A. Shchepetkin^{1,3}, D.N. Atochin^{1,4}

¹RASA Center in Tomsk, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

³Department of Microbiology and Immunology, Montana State University, Bozeman, Montana, USA

⁴Cardiovascular Research Center, Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, Massachusetts, USA

⁵Siberian State Medical University, Tomsk

Представлен обзор литературы, посвященный роли c-Jun-N-терминальных киназ (JNK) в ишемически-реперфузионном повреждении миокарда. Дана классификация JNK, описаны их функции в сигнальных механизмах, вовлеченных в повреждение миокарда при ишемии и реперфузии. Авторы обсуждают биологические эффекты фармакологической модуляции JNK с использованием синтетических и природных соединений в экспериментальных моделях ишемически-реперфузионного поражения миокарда. Подчеркивается роль JNK в механизмах ишемического пре- и посткондиционирования сердца. Результаты экспериментальных исследований показывают, что JNK представляют собой потенциальные терапевтические мишени для защиты сердца от ишемически-реперфузионного повреждения. В то же время наличие многочисленных физиологических функций JNK не позволяет системно использовать неспецифические ингибиторы этих ферментов с терапевтической целью. Авторы заключают, что актуальной задачей остается дальнейший поиск селективных ингибиторов JNK3.

Ключевые слова: апоптоз, c-Jun-N-терминальная киназа, ингибитор JNK, ишемически-реперфузионное повреждение, миокард, терапевтическая мишень.

The article provides review of literature on the role of c-Jun-N-terminal kinases (JNK) in ischemia/reperfusion injury of the myocardium. The classification of JNK is presented; JNK functions in signaling mechanisms are described in the context of ischemia/reperfusion injury. Authors discuss biological effects of pharmacological modulation of JNK by using synthetic and natural compounds in the models of myocardial ischemia/reperfusion. The role of JNK in the mechanisms of pre- and postconditioning of the heart is highlighted. Results of experimental studies are demonstrated that JNK represent

potential therapeutic targets for cardiac protection from ischemia/reperfusion injury. At the same time, the presence of multiple physiological JNK properties does not allow for systemic use of non-specific JNK inhibitors for therapeutic purposes. Authors conclude that the actual problem is the further search for selective JNK3 inhibitors.

Key words: apoptosis, c-Jun-N-terminal kinase, JNK inhibitor, ischemia/reperfusion injury, myocardium, therapeutic target.

Классификация и функции JNK

JNK принадлежат к семейству митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), которые активируются в ответ на действие разнообразных стрессорных факторов, таких как ультрафиолетовое излучение, окислительный стресс, тепловой и осмотический шок, введение ингибиторов синтеза белка, а также ишемия/реперфузия [4, 6, 11, 12, 19, 30]. Семейство JNK включает 10 изоформ, кодируемых тремя генами: JNK1 (4 изоформы), JNK2 (4 изоформы) и JNK3 (2 изоформы) [25, 66]. JNK1 и JNK2 представлены во всех клетках организма, в то время как JNK3 экспрессируется преимущественно в сердце, головном мозге и яичках [11]. Исследования показывают, что JNK вовлечены в регуляцию воспаления, играют важную роль в сигнальных путях, ведущих к апоптозу и некрозу, регулируют некоторые транскрипционные, равно как и не связанные с транскрипцией процессы, от которых зависит повреждение нейронов головного мозга и кардиомиоцитов при ишемии/реперфузии [1, 30, 33, 52]. JNK также участвует в эмбриональном развитии сердца, регуляции метаболизма и нормального функционирования миокарда [33].

Киназы MAP (МКК4 и МКК7) фосфорилируют и активируют JNK, а транскрипционные факторы, такие как c-Jun, ATF2, SP-1, NFATc2 и NFATc3, являются белковыми субстратами для фосфорилирования активированной JNK. Существуют и многочисленные неядерные субстраты JNK, принимающие участие в деградации белков, сигнальной трансдукции и регуляции апоптотической гибели клеток [12, 59]. Дефосфорилирование JNK фосфатазой двойной специфичности (DUSP1/МКП-1) приводит к деактивации JNK [14]. Важную роль в регуляции активности JNK играют белки фолдинга и взаимодействия с органеллами, такие как JNK-взаимодействующие белки JIP и Sab [72].

Роль JNK в ишемически-реперфузионном повреждении сердца

JNK-зависимый путь является важным звеном в патологических механизмах гипертрофии миокарда и ишемически-реперфузионного повреждения сердца [33]. Активация JNK происходит после ишемии и реперфузии сердца и может быть вовлечена как в защитные, так и в повреждающие процессы в миокарде [9, 23, 33, 35, 56, 70]. Эта активация является временной, но может варьировать по силе в зависимости от типа модели и длительности ишемии и/или реперфузии [6, 23, 28, 38, 39, 79]. Двойное (как защитное, так и повреждающее) действие JNK было продемонстрировано на генетических моделях. Уменьшение гибели кардиомиоцитов наблюдается после ишемии/реперфузии сердца как у мышей-нокаут *jnk1^{-/-}* и *jnk2^{-/-}*, так и у трансгенных мышей с повышенной экспрессией МКК7 в ткани сердца [35].

Несмотря на то, что во время ишемии миокарда при аортокоронарном шунтировании сердца человека не происходит значительной активации JNK, после реперфузии в тканях сердца наблюдается выраженное повышение активности этого фермента [64]. Некоторые эффекты ишемии и реперфузии миокарда могут быть воспроизведены на клеточной культуре путем помещения кардиомиоцитов в «ишемический буфер» и бескислородную атмосферу (обычно 95% азота и 5% углекислого газа). Такая модельная «ишемия» и последующая реоксигенация ведут к значительному повышению уровня фосфорилирования и активности JNK в неонатальных кардиомиоцитах крыс линии H9c2 [28, 62].

Чамберс с соавт. показали, что JNK-зависимая сигнализация ведет к генерации активных форм кислорода (АФК), дисфункции митохондрий и гибели кардиомиоцитов [13]. Интересно, что при сепсисе в организме могут происходить процессы, сходные с ишемическим preconditionированием (см. ниже). Добавление бактериального липополисахарида в культуру изолированных кардиомиоцитов защищает их от гибели, вызванной гипоксией, в том числе благодаря сигнальному пути, ассоциированному с JNK [67]. Активация JNK вносит существенный вклад в ишемически-реперфузионное повреждение миокарда при криоконсервации сердца [65]. Следует отметить, что в недавних публикациях было показано, что JNK принимает участие в подавлении пролиферации стволовых мезенхимальных клеток [2]. Поскольку стволовые мезенхимальные клетки имеют важное значение в репарации постишемического повреждения миокарда [73], активация пролиферативной активности этих клеток с использованием ингибиторов JNK может иметь терапевтическое значение для лечения постишемических осложнений.

Роль JNK в сигнальных механизмах при экспериментальной ишемии/реперфузии сердца

JNK вовлечены в регуляцию апоптоза кардиомиоцитов через активацию каспаза-зависимого [5] и каспаза-независимого путей [61, 82]. Одним из механизмов, посредством которых активация JNK способствует апоптозу кардиомиоцитов при ишемии/реперфузии, является контроль фосфорилирования агониста клеточной гибели (Bad), ассоциированного с анти-апоптотическим белком Bcl2 [55]. Bcl2 подавляет апоптоз во многих клеточных системах, в том числе в лимфогематопозитических и нейронных клетках. Эта молекула регулирует гибель клеток, контролируя проницаемость митохондриальной мембраны и подавляя каспазу за счет предотвращения выхода цитохрома C из митохондрий и/или за счет связывания фактора, индуцирующего апоптоз (AIF) [85]. В модели ишемически-реперфузионного повреждения сердца у крыс *in vivo* введение ингибитора JNK SP600125 подавляет транслокацию AIF из митохондрий в ядро, сни-

жает апоптоз кардиомиоцитов и уменьшает размер зоны некроза [61, 82].

Основные процессы, связанные с активацией апоптоза через JNK-зависимый путь, протекают в митохондриях. Ишемия/реперфузия миокарда вызывает усиление фосфорилирования JNK в митохондриях при одновременном снижении локализации JNK в этих органеллах, что усугубляет последующее повреждение миокарда [75]. Для активации JNK в митохондриях при ишемии/реперфузии необходимы вход ионов Ca^{2+} , движение электронов по электронно-транспортной цепи белков внутренней мембраны митохондрий и генерация АФК [17, 18]. В изолированном сердце крысы активация JNK не происходит, если непосредственно перед ишемией из перфузируемого раствора удалить ионы Ca^{2+} [38]. В то же время фосфорилированная JNK имеет повышенную способность связываться с митохондриями через белок Sab. Интересно, что блокирование взаимодействия JNK с Sab уменьшает размер инфаркта в сердце крысы [13]. Следует отметить, что активация митохондриальной JNK может снижать скорость дыхания и продукции АТФ и тем самым негативно влиять на биоэнергетическую функцию митохондрий [17].

АФК могут генерироваться НАДФН-оксидазой, электронно-транспортными белковыми цепями митохондрий, или возникать из других источников [17, 18, 36, 53]. Генерация АФК приводит к активации JNK и протеинкиназы С [22]. Введение H_2O_2 в перфузируемый раствор изолированного сердца активирует JNK, хотя эта активация слабее, чем в модели ишемии/реперфузии [16]. С другой стороны, введение в перфузируемый раствор изолированного сердца каталазы вместе с супероксиддисмутазой подавляет активацию JNK в кардиомиоцитах [38]. В некоторых моделях активация JNK может поддерживать генерацию АФК. Так, продукция АФК, запускаемая адапторным белком p66Shc через JNK-зависимую активацию НАДФН-оксидазы, вовлечена в патогенез ишемически-реперфузионного повреждения органов [36, 53]. Применение ингибитора JNK SP600125 значительно снижает фосфорилирование p66Shc по серину-36 в кардиомиоцитах линии HL-1 в модели ишемически-реперфузионного повреждения [36]. Таким образом, применение ингибиторов JNK может предупреждать активацию p66Shc и последующий окислительный стресс.

JNK способны активировать протеинкиназу В (Akt) за счет ее фосфорилирования по треонину-450 после ишемического повреждения [59]. Снижение активности Akt, вызванное ингибированием JNK, уменьшает выживание изолированных кардиомиоцитов после гипоксии *in vitro* [59]. Эти данные демонстрируют, что JNK принимает участие в реактивации Akt после ишемии, что, по-видимому, является основным механизмом защитного эффекта JNK на кардиомиоциты [59]. Защитная роль JNK также показана в культуре неонатальных кардиомиоцитов. При этом обработка клеток ингибитором JNK SP600125 приводит к активации каспазы-3 и последующему апоптозу [20].

Кардиоспецифичный протеин MuRF1 регулирует размер кардиомиоцитов посредством своей убиквитинлигазной активности, которая способствует последующей деградации протеинов саркомеров, а также за счет взаимо-

действия с транскрипционными факторами, вовлеченными в молекулярные механизмы гипертрофии сердца [40]. Кардиопротекторные свойства MuRF1 при ишемии/реперфузии сердца обусловлены подавлением сигнальных путей JNK через протеасома-зависимую деградацию активированной JNK, а также снижением апоптоза кардиомиоцитов [40]. Другая убиквитинлигаза atrogin-1, напротив, вызывает устойчивую активацию сигнального пути JNK через механизм, вовлекающий деградацию DUSP1/MKP-1, что ведет к апоптозу кардиомиоцитов после ишемии/реперфузии. При этом ингибитор JNK SP600125 блокирует активирующее действие этой убиквитинлигазы на апоптоз клеток и подавляет экспрессию проапоптотических протеинов и каспаз [74].

Активированный протеин С (APC) – это витамин К-зависимая сериновая протеаза плазмы, которая понижает свертывание крови и подавляет сигнальные пути воспаления [69]. Известно, что APC оказывает кардиопротекторный эффект за счет уменьшения активности JNK, снижения апоптоза кардиомиоцитов и подавления экспрессии медиаторов воспаления после ишемии миокарда [69].

Ядерный протеин HMGB1 вовлечен в воспаление миокарда при ишемически-реперфузионном повреждении. Этот белок действует согласованно с фактором некроза опухолей (TNF). Показано, что активация JNK принимает участие в апоптозе кардиомиоцитов, опосредованном высвобождающимися из кардиомиоцитов протеинами HMGB1 и TNF в ответ на ишемию/реперфузию, тогда как ингибитор JNK SP600125 предотвращает апоптоз кардиомиоцитов, вызванный добавлением смеси TNF/HMGB1 *in vitro* [77].

Фактор подавления миграции макрофагов (MIF) является провоспалительным цитокином, играющим важную роль в хронических воспалительных заболеваниях. MIF снижает активацию JNK во время реперфузии и защищает сердце от повреждения [55]. Более того, в изолированном сердце мышей-нокауты *Mif*^{-/-} наблюдается усиленная активация JNK [55]. Существует предположение, что при ишемии/реперфузии эндогенный MIF, экспрессируемый в тканях сердца, подавляет JNK-зависимый путь, действуя через свой специфический рецептор CD74 и активацию 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK).

Конечные продукты усиленного гликозилирования (AGEs) вовлечены в механизмы острого ишемически-реперфузионного повреждения сердца [58]. Показано, что AGEs взаимодействуют со своими рецепторами (RAGE) и передают сигналы через JNK и другие митоген-активируемые киназы, что ведет к активации проапоптотических сигнальных путей и гибели кардиомиоцитов при гипоксии/реперфузии [58].

Регулятор сигнализации G-белков (RGS5) может подавлять активность JNK1/2. RGS5 экспрессируется в сердце взрослого человека в значительных концентрациях, активируя трифосфатазу и ингибируя множество других сигнальных путей, вызывающих апоптоз кардиомиоцитов. Этот механизм защищает кардиомиоциты от апоптоза во время ишемии/реперфузии [68].

Таким образом, сигнальные механизмы JNK-зависимого пути характеризуются как отрицательным, так и положительным влиянием со стороны других факторов,

вовлеченных в молекулярные пути модуляции ишемически-реперфузионного повреждения сердца. Важную роль играет взаимодействие JNK с другими киназами, такими как p38, AMPK, PKC и Akt. В регуляцию активности JNK вовлечены ионы Ca^{2+} , различные регуляторные протеины и АФК. При этом сигнальные молекулы, ассоциированные с JNK, могут являться как мишенями, так и эффекторами этого взаимодействия. Вероятно, что про- и антиапоптозные эффекты JNK при ишемии/реперфузии определяются сопутствующей экспрессией и активацией этих киназ и регуляторных протеинов, а также внутриклеточным перераспределением активированной JNK между цитоплазмой, митохондриями и ядром кардиомиоцитов.

Роль JNK в механизмах пре- и посткондиционирования сердца

Под термином “ишемическое preconditioning сердца” обычно понимают кратковременную (преходящую) ишемию, которая приводит к повышению устойчивости миокарда к повреждениям, связанным с его последующей ишемизацией. Под посткондиционированием сердца подразумевается повышение устойчивости сердца к действию реперфузии после нескольких сеансов кратковременной ишемии и реперфузии в период возобновления кровотока [3]. Несмотря на некоторое сходство в молекулярных механизмах пре- и посткондиционирования сердца, в нескольких обзорных работах отмечается, что различия между этими процессами касаются JNK-зависимого пути [3, 26].

В большинстве экспериментальных моделей preconditioning вызывает активацию JNK [27, 54], тогда как посткондиционирование сопровождается подавлением активности JNK [42, 63, 83]. Например, preconditioning сердца кроликов активирует фосфорилирование JNK по двум аминокислотным остаткам; при этом существуют важные различия между формами p46 и p54 JNK в плане их субклеточной локализации (цитоплазма или ядро кардиомиоцитов) в зависимости от механизма активации (ишемия или реперфузия). Во время ишемии происходит фосфорилирование JNK по аминокислотному остатку 46, в то время как после реперфузии фосфорилирование JNK происходит по остатку 54 [54]. В то же время Накано с соавт. не смогли обнаружить активации JNK после ишемического preconditioning на модели изолированного сердца [51]. Тем не менее, кардиопротекторный эффект посткондиционирования может быть следствием подавления активности JNK в миокарде. Значительное снижение уровня фосфорилирования наблюдается в разных моделях ишемического посткондиционирования [42, 45, 71, 83], в том числе при посткондиционировании с градуально-увеличивающейся реперфузией [84]. Снижение фосфорилирования JNK также наблюдается в изолированных кардиомиоцитах в модели симулированного гипоксического посткондиционирования [47].

Фармакологическая модуляция активности JNK

Фармакологическое ингибирование JNK различными

синтетическими ингибиторами, такими как AS601245, SP600125, SU3327 и SR-3306, уменьшает размер инфаркта миокарда и снижает апоптоз кардиомиоцитов после ишемически-реперфузионного повреждения [13, 19, 21, 36, 45, 46, 49, 60, 61, 77, 80, 82]. Инактивация JNK при помощи соединения V-150 – двойного ингибитора митоген-активируемых киназ JNK и p38 – защищает кардиомиоциты от апоптоза и оказывает протективное действие при инфаркте миокарда у животных в случае пролонгированной ишемии [59]. Химические структуры некоторых ингибиторов JNK, показавших защитное действие при ишемии/реперфузии в различных экспериментальных моделях, приведены в таблице. Так, добавление ингибитора JNK SP600125 в перфузируемый раствор повышает устойчивость изолированного сердца мышей к открытию митохондриальной поры переходной проницаемости, защищая миокард от сократительной дисфункции и некроза во время ишемии/реперфузии [81]. SP600125 улучшает выживание кардиомиоцитов в культуре при симулированной ишемии/реперфузии [74]. Этот ингибитор также повышает кардиопротекторный эффект инсулина при ишемии/реперфузии [46]. Применение селективного ингибитора JNK SR-3306 защищает миокард при ишемии/реперфузии у экспериментальных животных. Введение этого препарата уменьшает объем инфаркта и снижает вызванное ишемией/реперфузией увеличение активности креатинфосфокиназы и креатинкиназы в крови [13].

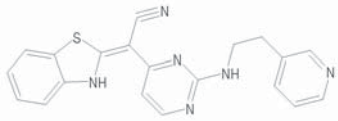
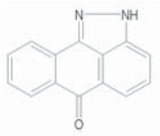
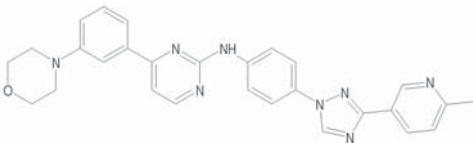
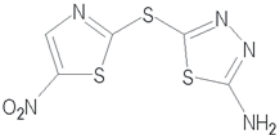
Помимо прямого подавления киназной активности JNK, существуют и иные способы модулирования JNK-зависимого пути с использованием различных фармакологических агентов. Например, ингибитор JNK SU3327 блокирует процесс спонтанного сворачивания полипептидной цепи JNK-связывающего домена молекулы JIP [32]. Добавление этого ингибитора в перфузируемый раствор изолированного сердца крысы улучшает его функционирование и уменьшает повреждение миокарда после ишемии/реперфузии [32]. Ингибирование экспрессии JNK1 в культуре изолированных кардиомиоцитов при помощи антисмысловых олигонуклеотидов защищает от апоптоза, вызванного ишемией, хотя подавление экспрессии JNK2 не оказывает подобного эффекта [29].

Гидросульфид натрия NaHS является донором сероводорода (H_2S). Добавление NaHS в культуру неонатальных кардиомиоцитов крысы приводит к подавлению раннего фосфорилирования JNK, которое протекает в две фазы с существенными подъемами на 15 и 30-й мин реперфузии сердца. NaHS, так же как и ингибитор JNK SP600125, снижает количество апоптотических клеток в этой модели симулированной ишемии/реперфузии. Однако если добавление NaHS отсрочить на 1 ч, то ингибирование апоптоза кардиомиоцитов не происходит [60].

Если после реперфузии животным вводят ретро-инверсный пептид Tat-SabKIM1, блокирующий взаимодействие JNK с митохондриями, то это снижает активацию митохондриальной JNK, не влияя на ее локализацию. Введение Tat-SabKIM1 подавляет Bcl2-зависимую аутофагию и апоптоз и уменьшает размер инфаркта миокарда [13, 75]. Селективное ингибирование активации митохондриальной JNK с помощью пептида Tat-SabKIM1, а также ис-

Таблица

Химические структуры ингибиторов JNK, показавших защитное действие при ишемии/реперфузии сердца

Ингибитор JNK	Химическое название	Структура	Литература
AS601245	а-[2-[[2-(3-пиридинил)этил]амино]-4-пиримидинил]-2-бензотиазолацето-нитрил		[21]
SP600125	1,9-пиразолонантрон		[36, 44, 45, 60, 61, 77, 82]
SR-3306	N-(4-(3-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-(3-морфолинофенил)пиримидин-2-амин		[13]
SU3327	5-[(5-нитро-2-тиазолил)тио]-1,3,4-тиадиазол-2-амин		[32]

пользование ингибитора JNK SP600125 приводят к сходному уменьшению размера инфаркта [75].

Интересно, что некоторые антидиабетические препараты способны оказывать кардиопротекторное действие с участием JNK-зависимого пути. Так, кардиопротекторный эффект нового антидиабетического препарата росиглитазона связан с подавлением фосфорилирования JNK в сердечной ткани как в норме, так и при диабете у экспериментальных животных [37]. В экспериментальной модели ишемии/реперфузии росиглитазон значительно уменьшает инфаркт миокарда у животных [50]. Если росиглитазон вводить одновременно с началом реперфузии, то JNK-зависимая сигнализация воспалительного ответа подавляется, что существенно улучшает восстановление миокарда после ишемии [50]. Инсулин избирательно снижает активацию митохондриальной JNK, защищая миокард от ишемически-реперфузионного повреждения [75]. Инсулин одновременно активирует JNK и Akt, при этом JNK повышает фосфорилирование Akt, что уменьшает ишемически-реперфузионное повреждение и улучшает функцию сердца [46]. Таким образом, взаимное влияние Akt и JNK вовлечено в вызванный инсулином кардиопротекторный эффект.

Природные модуляторы активности JNK

Известно несколько природных модуляторов активности JNK-зависимого пути. Флавонол кверцетин имеет высокую антирадикальную активность и оказывает кардиопротекторное действие на клеточном уровне в моде-

ли гипоксии/реоксигенации кардиомиоцитов *in vitro* [43]. Введение в культуральную среду кверцетина снижает вызванный гипоксией/реоксигенацией апоптоз кардиомиоцитов и фосфорилирование JNK и p38, что приводит к повышению экспрессии Bcl-2 и подавляет активацию Вах и каспазы-3 [43].

Антиоксидант сальвианоловая кислота А присутствует в растении *Salvia miltiorrhiza* [76]. Предварительная обработка миокарда крыс этим веществом в модели ишемически-реперфузионного повреждения подавляет дефосфорилирование JNK фосфатазой DUSP2. Это оказывает антиапоптотическое действие во время ишемии, защищая миокард от повреждения [76], хотя антиоксидантный эффект сальвианоловой кислоты также может оказывать дополнительное кардиопротекторное действие. Сходные двойные эффекты характерны для проантоцианидина. Это вещество действует *in vivo* как антиоксидант, а его кардиопротекторные свойства могут быть дополнительно связаны со способностью блокировать JNK/c-Jun-зависимый путь [57].

Ресвератрол является натуральным полифенолом стильбеноидного типа и содержится в значительном количестве в кожуре винограда и обладает антирадикальной активностью [10]. Ресвератрол активирует НАД⁺-зависимую деацетилазу, которая играет важную роль в стресс-индуцированных процессах и активируется в ответ на продукцию АФК [10]. В модели симулированной ишемии/реперфузии изолированных кардиомиоцитов ресвератрол вызывает усиленную экспрессию НАД⁺-зависимой деацетилазы, что защищает кардиомиоциты от

оксидативного повреждения, митохондриальной дисфункции и клеточной гибели, вызванных ишемией/реперфузией. Эффекты, связанные с повышенной экспрессией этого фермента, частично опосредованы фосфорилированием JNK [10].

Спарстолонин В – вещество, экстрагируемое из растения *Sparganium stoloniferum*, эффективного при лечении воспалительных заболеваний [44]. Оказалось, что это вещество ингибирует TLR2/4-опосредованные воспалительные ответы во время ишемически-реперфузионного повреждения кардиомиоцитов [44]. Спарстолонин В значительно подавляет активацию JNK-зависимого пути во время гипоксии-реоксигенации [44]. Магния литоспермат В является натуральным производным кофейной кислоты и присутствует в шалфее (*Salvia miltiorrhiza*). Это вещество также обладает протекторным действием при ишемически-реперфузионном повреждении. Его защитное действие на кардиомиоциты связано со снижением апоптоза через подавление активности JNK3 [78]. Поскольку магния литоспермат В является мощным ингибитором Na^+/K^+ -АТФазы [15], то его защитное действие через ингибирование этого фермента нельзя исключить.

Алкалоид софокарпин является одним из наиболее изученных активных компонентов растения *Sophora alopecuroides* L. Инъекция софокарпина значительно улучшает функцию сердца и уменьшает размер инфаркта у крыс при ишемии/реперфузии *in vivo*, а также снижает экспрессию молекулярных маркеров воспаления. Софокарпин значительно подавляет транслокацию NF- κ B, связанную с пониженным фосфорилированием JNK и p38 [41].

Еще одним природным модулятором JNK являются очищенные интактные экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток и представляющие собой паракринный фактор, секретируемый стволовыми клетками [7]. Введение экзосом за 5 мин до реперфузии снижает окислительный стресс, фосфорилирование c-Jun и размер инфаркта на 45% по сравнению с контрольными сердцами в модели ишемии/реперфузии [7].

Таким образом, многие природные модуляторы активности JNK обладают прямыми антирадикальными и антиоксидантными свойствами. Влияние этих агентов на миокард при ишемии/реперфузии может быть обусловлено снижением продукции АФК и связанной с этим уменьшением активности JNK; блокированием JNK-зависимого пути по другим механизмам, независимым от окислительного стресса, а также модуляцией активности JNK-независимых сигнальных путей.

JNK как потенциальные терапевтические мишени

В последние два десятилетия изоформы JNK вызывают интерес как потенциальные терапевтические мишени для профилактики и лечения ишемического повреждения [31]. Эти киназы вовлечены в патогенез диабета, атеросклероза, инсульта, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона [34, 66], опухолевого роста [11], воспалительных заболеваний, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и гипертрофии миокарда [33]. Подавление JNK может влиять на патогенез этих заболеваний. Одна-

ко наличие многочисленных физиологических свойств у JNK не позволяет системно использовать неспецифические так называемые ингибиторы “пан-JNK”, которые подавляют активность всех трех изоформ (JNK1, JNK2 и JNK3). Хотя в настоящее время известно несколько ингибиторов “пан-JNK” с удовлетворительными фармакокинетическими свойствами (см., например, [24]), полное неспецифическое подавление этих изоформ JNK неприемлемо при лечении заболеваний. В то же время селективное воздействие на индивидуальные изоформы JNK и молекулярные домены конкретных сигнальных комплексов этих киназ, формирующих при патологических состояниях, может оказать терапевтический эффект [48, 66]. При этом необходимо учитывать взаимное влияние JNK-зависимой сигнализации и других сигнальных систем. По-видимому, эти факторы объясняют то обстоятельство, что до настоящего времени ни один из известных ингибиторов JNK не был опробован в клинике для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца. Поскольку JNK3 экспрессируется в миокарде, то актуальным является разработка селективных ингибиторов этой изоформы и исследование их терапевтической эффективности на моделях ишемии/реперфузии сердца. Новый ингибитор JNK IQ-1S (11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксим) с повышенным аффинитетом в отношении JNK3 защищает мозг после экспериментального инсульта у мышей [8]. Изучение защитного действия этого ингибитора JNK и его аналогов при ишемии/реперфузии сердца планируется в будущих исследованиях.

Исследование частично выполнено при поддержке государственного задания “Наука”, № проекта 4003. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Влаопулос С., Зумпурлис В.С. JNK: ключевой модулятор внутриклеточной сигнальной системы // Биохимия. – 2004. – № 69(8). – С. 1038–1050.
2. Зюльков Г.Н., Жданов В.В., Удуг Е.В. и др. Роль JNK и участие p53 в реализации ростового потенциала мезенхимных клеток-предшественников в условиях *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 159(2). – С. 205–208.
3. Маслов Л.Н., Мрочек А.Г., Щепёткин И.А. и др. Роль протеинкиназ в формировании адаптивного феномена ишемического посткондиционирования сердца // Рос. физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – № 99(4). – С. 433–452.
4. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Часовских Н.Ю. и др. Роль редокс-зависимых сигнальных систем в регуляции апоптоза при окислительном стрессе // Цитология. – 2009. – № 51(4). – С. 329–334.
5. Aoki H., Kang P.M., Hampe J. et al. Direct activation of mitochondrial apoptosis machinery by c-Jun N-terminal kinase in adult cardiac myocytes // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277(12). – P. 10244–10250.
6. Armstrong S.C. Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61(3). – P. 427–436.
7. Arslan F., Lai R.C., Smeets M.B. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress

- and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury // *Stem Cell Res.* – 2013. – Vol. 10(3). – P. 301–312.
8. Atochin D.N., Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I. et al. A novel dual NO-donating oxime and c-Jun N-terminal kinase inhibitor protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in mice // *Neurosci. Lett.* – 2016. – Vol. 618. – P. 45–49.
 9. Barancik M., Htun P., Schaper W. Okadaic acid and anisomycin are protective and stimulate the SAPK/JNK pathway // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 34(2). – P. 182–190.
 10. Becatti M., Taddei N., Cecchi C. et al. SIRT1 modulates MAPK pathways in ischemic-reperfused cardiomyocytes // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2012. – Vol. 69(13). – P. 2245–2260.
 11. Bode A.M., Dong Z. The functional contrariety of JNK // *Mol. Carcinog.* – 2007. – Vol. 46(8). – P. 591–598.
 12. Bogoyevitch M.A., Kobe B. Uses for JNK: the many and varied substrates of the c-Jun N-terminal kinases // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2006. – Vol. 70(4). – P. 1061–1095.
 13. Chambers J.W., Pachori A., Howard S. et al. Inhibition of JNK mitochondrial localization and signaling is protective against ischemia/reperfusion injury in rats // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288(6). – P. 4000–4011.
 14. Chaudhury H., Zakkar M., Boyle J. et al. C-Jun N-terminal kinase primes endothelial cells at atheroprone sites for apoptosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30(3). – P. 546–553.
 15. Chen Y.C., Jinn T.R., Chung T.Y. et al. Magnesium lithospermate B extracted from *Salvia miltiorrhiza* elevates intracellular Ca²⁺ level in SH-SY5Y cells // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2010. – Vol. 31(8). – P. 923–929.
 16. Clerk A., Fuller S.J., Michael A. et al. Stimulation of “stress-regulated” mitogen-activated protein kinases (stress-activated protein kinases/c-Jun N-terminal kinases and p38-mitogen-activated protein kinases) in perfused rat hearts by oxidative and other stresses // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273(13). – P. 7228–7234.
 17. Dougherty C.J., Kubasiak L.A., Frazier D.P. et al. Mitochondrial signals initiate the activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) by hypoxia-reoxygenation // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18(10). – P. 1060–1070.
 18. Dougherty C.J., Kubasiak L.A., Prentice H. et al. Activation of c-Jun N-terminal kinase promotes survival of cardiac myocytes after oxidative stress // *Biochem. J.* – 2002. – Vol. 362 (Pt. 3). – P. 561–571.
 19. Duplain H. Salvage of ischemic myocardium: a focus on JNK // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2006. – Vol. 588. – P. 157–164.
 20. Engelbrecht A.M., Niesler C., Page C. et al. P38 and JNK have distinct regulatory functions on the development of apoptosis during simulated ischaemia and reperfusion in neonatal cardiomyocytes // *Basic Res. Cardiol.* – 2004. – Vol. 99(5). – P. 338–350.
 21. Ferrandi C., Ballerio R., Gaillard P. et al. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase decreases cardiomyocyte apoptosis and infarct size after myocardial ischemia and reperfusion in anesthetized rats // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 142(6). – P. 953–960.
 22. Frazier D.P., Wilson A., Dougherty C.J. et al. PKC- α and TAK-1 are intermediates in the activation of c-Jun NH₂-terminal kinase by hypoxia-reoxygenation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292(4). – P. H1675–1684.
 23. Fryer R.M., Patel H.H., Hsu A.K. et al. Stress-activated protein kinase phosphorylation during cardioprotection in the ischemic myocardium // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 281(3). – P. H1184–1192.
 24. Gehringer M., Muth F., Koch P., Laufer S.A. c-Jun N-terminal kinase inhibitors: a patent review (2010–2014) // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2015. – Vol. 25(8). – P. 849–872.
 25. Gupta S., Barrett T., Whitmarsh A.J. et al. Selective interaction of JNK protein kinase isoforms with transcription factors // *The EMBO Journal.* – 1996. – Vol. 15(11). – P. 2760–2770.
 26. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 70(2). – P. 240–253.
 27. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion // *Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 116(2). – P. 173–191.
 28. He H., Li H.L., Lin A. et al. Activation of the JNK pathway is important for cardiomyocyte death in response to simulated ischemia // *Cell Death Differ.* – 1999. – Vol. 6(10). – P. 987–991.
 29. Hreniuk D., Garay M., Gaarde W. et al. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase 1, but not c-Jun N-terminal kinase 2, suppresses apoptosis induced by ischemia/reoxygenation in rat cardiac myocytes // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 59(4). – P. 867–874.
 30. Ip Y.T., Davis R.J. Signal transduction by the c-Jun N-terminal kinase (JNK) – from inflammation to development // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 10(2). – P. 205–219.
 31. Irving E.A., Bamford M. Role of mitogen- and stress-activated kinases in ischemic injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2002. – Vol. 22(6). – P. 631–647.
 32. Jang S., Javadov S. Inhibition of JNK aggravates the recovery of rat hearts after global ischemia: the role of mitochondrial JNK // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(11). – P. e113526.
 33. Javadov S., Jang S., Agostini B. Crosstalk between mitogen-activated protein kinases and mitochondria in cardiac diseases: therapeutic perspectives // *Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 144(2). – P. 202–225.
 34. Johnson G.L., Nakamura K. The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. – Vol. 1773(8). – P. 1341–1348.
 35. Kaiser R.A., Liang Q., Bueno O. et al. Genetic inhibition or activation of JNK1/2 protects the myocardium from ischemia-reperfusion-induced cell death in vivo // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280(38). – P. 32602–32608.
 36. Khalid S., Drasche A., Thurner M. et al. c-Jun N-terminal kinase (JNK) phosphorylation of serine 36 is critical for p66Shc activation // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 20930.
 37. Khandoudi N., Delerive P., Berrebi-Bertrand I. et al. Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor- γ , inhibits the Jun NH₂-terminal kinase/activating protein 1 pathway and protects the heart from ischemia/reperfusion injury // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51(5). – P. 1507–1514.
 38. Knight R.J., Buxton D.B. Stimulation of c-Jun kinase and mitogen-activated protein kinase by ischemia and reperfusion in the perfused rat heart // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 218(1). – P. 83–88.
 39. Laderoute K.R., Webster K.A. Hypoxia/reoxygenation stimulates Jun kinase activity through redox signaling in cardiac myocytes // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 80(3). – P. 336–344.
 40. Li H.H., Du J., Fan Y.N. et al. The ubiquitin ligase MuRF1 protects against cardiac ischemia/reperfusion injury by its proteasome-dependent degradation of phospho-c-Jun // *Am. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 178(3). – P. 1043–1058.
 41. Li C., Gao Y., Tian J. et al. Sophocarpine administration preserves myocardial function from ischemia-reperfusion in rats via NF- κ B inactivation // *J. Ethnopharmacol.* – 2011. – Vol. 135(3). – P. 620–625.
 42. Li X.M., Ma Y.T., Yang Y.N. et al. Ischemic postconditioning protects hypertrophic myocardium by ERK1/2 signaling pathway: experiment with mice // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2009. – Vol. 89(12). – P. 846–850.
 43. Li C., Wang T., Zhang C. et al. Quercetin attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated

- protein kinase signaling pathways // *Gene*. – 2016. – Vol. 577(2). – P. 275–280.
44. Liu Q., Wang J., Liang Q. et al. Sparstolonin B attenuates hypoxia-reoxygenation-induced cardiomyocyte inflammation // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). – 2014. – Vol. 239(3). – P. 376–384.
45. Liu X., Xu F., Fu Y. et al. Calreticulin induces delayed cardioprotection through mitogen-activated protein kinases // *Proteomics*. – 2006. – Vol. 6(13). – P. 3792–3800.
46. Liu H.T., Zhang H.F., Si R. et al. Insulin protects isolated hearts from ischemia/reperfusion injury: cross-talk between PI3-K/Akt and JNKs // *Acta Physiol. Sin.* – 2007. – Vol. 59(5). – P. 651–659.
47. Liu X.H., Zhang Z.Y., Sun S. et al. Ischemic postconditioning protects myocardium from ischemia/reperfusion injury through attenuating endoplasmic reticulum stress // *Shock*. – 2008. – Vol. 30(4). – P. 422–427.
48. Messoussi A., Feneyrolles C., Bros A. et al. Recent progress in the design, study, and development of c-Jun N-terminal kinase inhibitors as anticancer agents // *Chem. Biol.* – 2014. – Vol. 21(11). – P. 1433–1443.
49. Milano G., Morel S., Bonny C. et al. A peptide inhibitor of c-Jun NH2-terminal kinase reduces myocardial ischemia-reperfusion injury and infarct size in vivo // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292(4). – P. H1828–H1835.
50. Morrison A., Yan X., Tong C. et al. Acute rosiglitazone treatment is cardioprotective against ischemia-reperfusion injury by modulating AMPK, Akt, and JNK signaling in nondiabetic mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 301(3). – P. H895–902.
51. Nakano A., Baines C.P., Kim S.O. et al. Ischemic preconditioning activates MAPKAPK2 in the isolated rabbit heart: evidence for involvement of p38 MAPK // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86(2). – P. 144–151.
52. Nijboer C.H., van der Kooij M.A., van Bel F. et al. Inhibition of the JNK/AP-1 pathway reduces neuronal death and improves behavioral outcome after neonatal hypoxic-ischemic brain injury // *Brain Behav. Immun.* – 2010. – Vol. 24(5). – P. 812–821.
53. Oshikawa J., Kim S.J., Furuta E. et al. Novel role of p66Shc in ROS-dependent VEGF signaling and angiogenesis in endothelial cells // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2012. – Vol. 302(3). – P. H724–732.
54. Ping P., Zhang J., Huang S. et al. PKC-dependent activation of p46/p54 JNKs during ischemic preconditioning in conscious rabbits // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277(5 Pt. 2). – P. H1771–1785.
55. Qi D., Hu X., Wu X. et al. Cardiac macrophage migration inhibitory factor inhibits JNK pathway activation and injury during ischemia/reperfusion // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119(12). – P. 3807–3816.
56. Rose B.A., Force T., Wang Y. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90(4). – P. 1507–1546.
57. Sato M., Bagchi D., Tosaki A. et al. Grape seed proanthocyanidin reduces cardiomyocyte apoptosis by inhibiting ischemia/reperfusion-induced activation of JNK-1 and C-JUN // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 31(6). – P. 729–737.
58. Shang L., Ananthakrishnan R., Li Q. et al. RAGE modulates hypoxia/reoxygenation injury in adult murine cardiomyocytes via JNK and GSK-3 β signaling pathways // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5(4). – P. e10092.
59. Shao Z., Bhattacharya K., Hsieh E. et al. c-Jun N-terminal kinases mediate reactivation of Akt and cardiomyocyte survival after hypoxic injury in vitro and in vivo // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98(1). – P. 111–118.
60. Shi S., Li Q.S., Li H. et al. Anti-apoptotic action of hydrogen sulfide is associated with early JNK inhibition // *Cell Biol. Int.* – 2009. – Vol. 33(10). – P. 1095–1101.
61. Song Z.F., Ji X.P., Li X.X. et al. Inhibition of the activity of poly (ADP-ribose) polymerase reduces heart ischemia/reperfusion injury via suppressing JNK-mediated AIF translocation // *Cell Mol. Med.* – 2008. – Vol. 12(4). – P. 1220–1228.
62. Sun L., Isaak C.K., Zhou Y. et al. Salidroside and tyrosol from *Rhodiola* protect H9c2 cells from ischemia/reperfusion-induced apoptosis // *Life Sci.* – 2012. – Vol. 91(5–6). – P. 151–158.
63. Sun H.Y., Wang N.P., Halkos M. et al. Postconditioning attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways // *Apoptosis*. – 2006. – Vol. 11(9). – P. 1583–1593.
64. Talmor D., Applebaum A., Rudich A. et al. Activation of mitogen-activated protein kinases in human heart during cardiopulmonary bypass // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86(9). – P. 1004–1007.
65. Vassalli G., Milano G., Moccetti T. Role of Mitogen-Activated Protein Kinases in myocardial ischemia-reperfusion injury during heart transplantation // *J. Transplant.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 928954.
66. Waetzig V., Herdegen T. Context-specific inhibition of JNKs: overcoming the dilemma of protection and damage // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 26(9). – P. 455–461.
67. Walshe C.M., Laffey J.G., Kevin L. et al. Sepsis protects the myocardium and other organs from subsequent ischaemic/reperfusion injury via a MAPK-dependent mechanism // *Intensive Care Med. Exp.* – 2015. – Vol. 3(1). – P. 35.
68. Wang Z., Huang H., He W. et al. Regulator of G-protein signaling 5 protects cardiomyocytes against apoptosis during in vitro cardiac ischemia-reperfusion in mice by inhibiting both JNK and P38 signaling pathways [Electronic resource] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2016. – Vol. 473(2). – P. 551–557.
69. Wang J., Yang L., Rezaie A.R. et al. Activated protein C protects against myocardial ischemic/reperfusion injury through AMP-activated protein kinase signaling // *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 9(7). – P. 1308–1317.
70. Wei J., Wang W., Chopra I. et al. C-Jun N-terminal kinase (JNK-1) confers protection against brief but not extended ischemia during acute myocardial infarction // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286(16). – P. 13995–14006.
71. Wei C., Zhao Y., Wang L. et al. H2S restores the cardioprotection from ischemic post-conditioning in isolated aged rat hearts // *Cell Biol. Int.* – 2015. – Vol. 39(10). – P. 1173–1176.
72. Wiltshire C., Gillespie D.A., May G.H. Sab (SH3BP5), a novel mitochondria-localized JNK-interacting protein // *Biochem. Soc. Trans.* – 2004. – Vol. 32 (Pt. 6). – P. 1075–1077.
73. Wu J., Li J., Zhang N. et al. Stem cell-based therapies in ischemic heart diseases: a focus on aspects of microcirculation and inflammation // *Basic Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 106(3). – P. 317–324.
74. Xie P., Guo S., Fan Y. et al. Atrogin-1/MAFbx enhances simulated ischemia/reperfusion-induced apoptosis in cardiomyocytes through degradation of MAPK phosphatase-1 and sustained JNK activation // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284(9). – P. 5488–5496.
75. Xu J., Qin X., Cai X. et al. Mitochondrial JNK activation triggers autophagy and apoptosis and aggravates myocardial injury following ischemia/reperfusion // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2015. – Vol. 1852(2). – P. 262–270.
76. Xu T., Wu X., Chen Q. et al. The anti-apoptotic and cardioprotective effects of salvianolic acid A on rat cardiomyocytes following ischemia/reperfusion by DUSP-mediated regulation of the ERK1/2/JNK pathway // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(7). – P. e102292.
77. Xu H., Yao Y., Su Z. et al. Endogenous HMGB1 contributes to ischemia-reperfusion-induced myocardial apoptosis by potentiating the effect of TNF- α /JNK // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 300(3). – P. H913–921.

78. Yang L.M., Xiao Y.L., Ou-Yang J.H. Inhibition of magnesium lithospermate B on the c-Jun N-terminal kinase 3 mRNA expression in cardiomyocytes encountered ischemia/reperfusion injury // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2003. – Vol. 38(7). – P. 487–491.
79. Yin T., Sandhu G., Wolfgang C.D. et al. Tissue-specific pattern of stress kinase activation in ischemic/reperfused heart and kidney // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272(32). – P. 19943–19950.
80. Yue T.L., Wang C., Gu J.L. et al. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase enhances ischemia/reoxygenation-induced apoptosis in cultured cardiac myocytes and exaggerates reperfusion injury in isolated perfused heart // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86(6). – P. 692–699.
81. Zaha V.G., Qi D., Su K.N. et al. AMPK is critical for mitochondrial function during reperfusion after myocardial ischemia // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2016. – Vol. 91. – P. 104–113.
82. Zhang J., Li X.X., Bian H.J. et al. Inhibition of the activity of Rho-kinase reduces cardiomyocyte apoptosis in heart ischemia/reperfusion via suppressing JNK-mediated AIF translocation // *Clin. Chim. Acta.* – 2009. – Vol. 401(1–2). – P. 76–80.
83. Zhang G.M., Wang Y., Li T.D. et al. Change of JNK MAPK and its influence on cardiocyte apoptosis in ischemic postconditioning // *J. Zhejiang Univ.* – 2009. – Vol. 38(6). – P. 611–619.
84. Zhang G.M., Wang Y., Li T.D. et al. Post-conditioning with gradually increased reperfusion provides better cardioprotection in rats // *World J. Emerg. Med.* – 2014. – Vol. 5(2). – P. 128–134.
85. Zinkel S., Gross A., Yang E. BCL2 family in DNA damage and cell cycle control // *Cell Death Differ.* – 2006. – Vol. 13(8). – P. 1351–1359.

Поступила 13.09.2016

Сведения об авторах

Шведова Мария Витальевна, канд. мед. наук, врач-хирург клиники госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; младший научный сотрудник Центра RASA ФГАОУ ВО НИ ТПУ.
Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина, 4.
E-mail: shvedovamv55@gmail.com.

Анфиногенова Яна Джоновна, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, научный сотрудник Центра RASA ФГАОУ ВО НИ ТПУ, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ya@cardio-tomsk.ru.

Попов Сергей Валентинович, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ; директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

Щепеткин Игорь Александрович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник Отдела микробиологии и иммунологии университета штата Монтана, Бозман, США; ведущий научный сотрудник центра RASA ФГАОУ ВО НИ ТПУ.

Адрес: 960 Technology Blvd., Department of Microbiology and Immunology, Montana State University, Bozeman, Montana 59715, USA.

E-mail: igor@montana.edu.

Аточин Дмитрий Николаевич, канд. биол. наук, Assistant Professor in Medicine, Massachusetts General Hospital, Cardiology Division, Cardiovascular Research Center; заведующий лабораторией изучения механизмов нейтропротекции центра RASA ФГАОУ ВО НИ ТПУ.
Адрес: 149 13th Street, 4th Floor, Charlestown, MA 02129.
E-mail: atochin@cvrc.mgh.harvard.edu.