

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:599.323.4

Ингибитор JNK натриевая соль 11*H*-индено [1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксима ослабляет развитие диастолической дисфункции у спонтанно гипертензивных крыс

М. Б. Плотников¹, О. И. Алиев¹, А. Ю. Шаманаев¹,
А. В. Сидехменова¹, А. М. Анищенко¹,
А. И. Хлебников^{2,3}, И. А. Щепеткин^{2,4}, Д. Н. Аточин^{2,5}

¹ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

² Научно-образовательный центр Н. М. Кижнера, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Томский политехнический университет», Томск, Россия

³ Научно-исследовательский институт биологической медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный университет», Барнаул, Россия

⁴ Отделение микробиологии и иммунологии, Университет штата Монтана, США

⁵ Многопрофильный госпиталь Массачусетса, Медицинская школа Гарварда, США

Контактная информация:

Плотников Марк Борисович,
«НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга»
ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»,
пр. Ленина, д. 3, Томск,
Россия, 634028.
Тел.: 8(382)241–83–73.
E-mail: mbp2001@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
06.04.19 и принята к печати 15.07.19.*

Резюме

Актуальность. При артериальной гипертензии (АГ) диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) вносит основной вклад в развитие сердечной недостаточности, поэтому лечение ДД является актуальной задачей. Показано участие JNK-зависимого пути в процессе ремоделирования миокарда при АГ. **Цель исследования** — изучить влияние курсового введения ингибитора с-Jun N-терминальной киназы (JNK) натриевой соли 11*H*-индено [1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксима (IQ-1S) на показатели сердечной деятельности у крыс SHR в период стабильной АГ и формирования у них признаков ДД. **Материалы и методы.** Опыты проведены на 5 нормотензивных крысах линии Wistar–Kyoto (WKY) и 10 спонтанно гипертензивных крысах линии SHR; в эксперименты включали животных, достигших возраста 12 недель. IQ-1S вводили крысам SHR опытной группы (n = 5) в течение 6 недель внутривенно ежедневно в дозе 50 мг/кг. Крысы WKY контрольной группы (n = 5) и SHR контрольной группы (n = 5) получали эквивалентное количество дистиллированной воды. Систолическое артериальное давление (САД) измеряли у бодрствующих животных до и после окончания курса введения IQ-1S. В конце курсового введения измеряли массу тела (МТ), массу ЛЖ (МЛЖ), регистрировали показатели сократимости ЛЖ (внутрисердечный датчик). **Результаты.** До начала курсового введения IQ-1S и после его окончания значения САД у контрольных крыс SHR были выше соответствующих значений у крыс WKY на 30% и 53%. После

введения IQ-1S в дозе 50 мг/кг у крыс SHR наблюдались более низкие значения САД (на 13%), индекса МЛЖ/МТ (на 5%) и конечного диастолического давления в ЛЖ (на 40%), по сравнению со значениями у контрольных крыс SHR. **Заключение.** Полученные результаты демонстрируют способность ингибитора JNK IQ-1S снижать артериальное давление, уменьшать гипертрофию миокарда и ослаблять формирование ДД сердца у крыс SHR в период стабильной АГ.

Ключевые слова: натриевая соль 11*H*-индено [1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксима, ингибитор JNK, артериальная гипертензия, крысы SHR, гипертрофия миокарда, диастолическая дисфункция

Для цитирования: Плотников М. Б., Алиев О. И., Шаманаев А. Ю., Сидехменова А. В., Анищенко А. М., Хлебников А. И., Щепеткин И. А., Аточин Д. Н. Ингибитор JNK натриевая соль 11*H*-индено [1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксима ослабляет развитие диастолической дисфункции у спонтанно гипертензивных крыс. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):520–526. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-520-526

JNK inhibitor 11*H*-indeno [1,2-*b*]chinoxalin-11-on-oxim sodium salt reduces the development of diastolic dysfunction in spontaneously hypertensive rats

M. B. Plotnikov¹, O. I. Aliev¹, A. Yu. Shamanaev¹,
A. V. Sidekhmenova¹, A. M. Anishchenko¹,
A. I. Khlebnikov^{2,3}, I. A. Schepetkin^{2,4}, D. N. Atochin^{2,5}

¹ Goldberg Research Institute of Pharmacology
and Regenerative Medicine, Tomsk, Russia

² Kizhner Research Center, Tomsk Polytechnic University,
Tomsk, Russia

³ Research Institute of Biological Medicine,
Altai State University, Russia

⁴ Montana State University, USA

⁵ Massachusetts General Hospital, USA

Corresponding author:

Mark B. Plotnikov,
Goldberg Research Institute
of Pharmacology
and Regenerative Medicine,
3 Lenin avenue, Tomsk, 634028 Russia.
Phone: 8(382)241–83–73.
E-mail: mbp2001@mail.ru

Received 6 April 2019;
accepted 15 July 2019.

Abstract

Background. In arterial hypertension (HTN), diastolic dysfunction (DD) of the left ventricle (LV) makes a major contribution to the development of heart failure, so the treatment of DD is an important task. The role of the JNK-dependent pathway in myocardial remodeling in HTN is shown. **Objective.** To evaluate the effect of the new JNK inhibitor IQ-1S (11*H*-indeno [1,2-*b*]quinoxalin-11-one oxime sodium salt) on parameters of cardiac activity in SHR rats during the period of stable HTN and the formation of DD. **Design and methods.** The experiments were carried out on 5 normotensive Wistar–Kyoto (WKY) rats and 10 spontaneously hypertensive rats (SHRs); the experiments included animals that reached the age of 12 weeks. IQ-1S (50 mg/kg) was administered intragastrically daily to the SHRs of the experimental group (n = 5) for 6 weeks. The WKY control animals (n = 5) and the SHRs (n = 5) received an equivolume amount of distilled water. Systolic blood pressure (SBP) was measured before and after the course of IQ-1S. At the end of the IQ-1S course, body mass (BM) and left ventricular mass (LVM) were evaluated, and contractile myocardial activity (intracardiac sensor) was recorded. **Results.** Before and after the IQ-1S course, the values of SBP in the control SHRs were higher than in WKY rats by 30% and 53%. After the administration of IQ-1S SHRs showed significantly lower SBP (by 13%), the LVM/BM index (by 5%) and the end-diastolic LV pressure (by 40%) compared to the control SHRs. **Conclusions.** Our results confirm the ability of the JNK inhibitor IQ-1S to reduce blood

pressure, myocardial hypertrophy and suppress the development of diastolic LV dysfunction in SHR with the stable HTN.

Key words: 11H-indeno [1,2-*b*]quinoxalin-11-one oxime sodium salt, JNK inhibitor, hypertension, left ventricular pressure, SHR rats, myocardial hypertrophy, diastolic dysfunction

*For citation: Plotnikov MB, Aliev OI, Shamanaev AYu, Sidekhnemova AV, Anishchenko AM, Khlebnikov AI, Schepetkin IA, Atochin DN. JNK inhibitor 11H-indeno [1,2-*b*]chinoxalin-11-on-oxim sodium salt reduces the development of diastolic dysfunction in spontaneously hypertensive rats. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):520–526. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-520-526*

Введение

При артериальной гипертензии (АГ) необходимость поддерживать постоянный уровень циркуляции в условиях повышения общего периферического сопротивления вызывает формирование гипертрофии миокарда. Следствием гипертрофии миокарда является диастолическая дисфункция (ДД), которая проявляется в более медленном расслаблении миокарда и в нарушении процесса наполнения полостей сердца кровью [1].

Механизмы, запускающие гипертрофию миокарда при АГ, связаны с активацией митоген-активируемых протеинкиназ [2], в частности, с повышением фосфорилирования и активности с-Jun N-терминальной киназы (JNK) [3, 4]. Хотя большое число внутриклеточных сигнальных путей принимает участие в формировании гипертрофии миокарда, накоплено значительное число доказательств в пользу того, что активация JNK принимает непосредственное участие в гипертрофическом ответе сердца как *in vitro*, так и *in vivo* [3]. Продемонстрировано участие JNK-зависимого пути в процессе ремоделирования миокарда на культуре кардиомиоцитов, у нокаутных мышей *Mek1 (-/-)* [4], у крыс с различными моделями АГ [5, 6]. Считается, что ангиотензин-II- и эндотелин-1-опосредованная гипертрофия миокарда реализуется через активацию JNK-зависимого пути [7, 8]. Участие JNK-зависимого пути в процессе ремоделирования миокарда выявлено у крыс с различными моделями АГ — у спонтанно гипертензивных крыс линий SHR и SHRSP, гипертензивных крыс линии PHR [5, 6, 9].

Появляются данные о том, что некоторые антигипертензивные препараты способны ограничивать ремоделирование миокарда и аорты за счет влияния на регуляцию JNK-сигнального пути [9, 10]. Например, ингибитор ангиотензинпревращающего фактора каптоприл при курсовом введении крысам SHR снижал артериальное давление, уменьшал отложение коллагена в интерстиции и периваскулярных сосудах, ослаблял накопление коллагена I и III типа в миокарде и при этом подавлял экспрессию мРНК и фосфорилирование (активацию) митоген-активируемых

протеинкиназ: ERK 1/2, JNK и p38 MAPK [11]. Подобное действие могут проявлять и другие вещества, снижающие активацию JNK: флавоноид Icariside II снижал артериальное давление, способствовал восстановлению функции сердца и ослаблял ремоделирование желудочков сердца у крыс SHR за счет ингибирования активности митоген-активируемых протеинкиназ, в частности JNK [11]. Эти данные обосновывают перспективность дальнейшего поиска соединений, ограничивающих ремоделирование миокарда среди ингибиторов JNK-сигнального пути.

Новый специфический ингибитор JNK IQ-1S, представляющий собой натриевую соль 11H-индено [1,2-*b*]хиноксалина-11-она, имеет высокое сродство к JNK и избирательность в отношении JNK3 [12, 13]. В связи с этим **целью** нашего **исследования** была оценка влияния IQ-1S на показатели сердечной деятельности у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR в период формирования у них признаков нарушения диастолической функции.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 5 нормотензивных крысах линии Wistar–Kyoto (WKY) и 10 спонтанно гипертензивных крысах линии SHR категории SPF, полученных из вивария Института биоорганической химии Российской академии наук (Пушино, Россия); в эксперименты включали животных, достигших возраста 12 недель. В виварии «НИИ-ФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН» животные содержались в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: температура — 20–24 °С, относительная влажность воздуха — 50 ± 20 %, воздухообмен 12–15 объемов помещения в час, световой режим — 12:12 часов. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Протокол исследования утвержден комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН» (протокол № 130092017 от 08.09.2017).

Животные были разделены на группы: WKY контроль (n = 5), SHR контроль (n = 5) и SHR + IQ-1S (n = 5). IQ-1S вводили в дозе 50 мг/кг в виде суспензии в 1 мл дистиллированной воды ежедневно внутрижелудочно в течение 6 недель. Контрольные животные получали эквивалентное количество дистиллированной воды. Последнее введение осуществляли за 3 часа до измерения исследуемых показателей.

Исследование проводили с использованием высокоскоростной системы сбора данных MP150 (Biopac Systems, Inc., США) с программным обеспечением AcqKnowledge 4.2 for MP150 и подключенными к ней блоком неинвазивного измерения давления у наркотизированных (бодрствующих) мелких лабораторных животных NIBP200A (Biopac Systems, Inc., США) и блоком для измерения давления MPMS200 (OpSens, Канада) с микродатчиком TSD282. Систолическое артериальное давление (САД) измеряли у бодрствующих крыс. Сократительную функцию сердца исследовали у наркотизированных крыс. В качестве вводного наркоза использовали диэтиловый эфир, базовый наркоз — тиопентал натрия внутривенно в дозе 25 мг/кг/час. Датчик вводили в полость левого желудочка (ЛЖ) сердца через правую общую сонную артерию. Регистрировали следующие параметры: частоту сердечных сокращений, систолическое давление в ЛЖ, конечное диастолическое давление в ЛЖ, минимальное давление в ЛЖ, максимальную скорость нарастания (+dP/dt) и снижения (-dP/dt) давления в ЛЖ. В конце эксперимента животные подвергались эвтаназии передозировкой наркоза, затем у них забирали сердце, отпрепаровывали и взвешивали ЛЖ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M \pm SEM$, где M — среднее значение, SEM — стандартная ошибка среднего значения. Для оценки значимости межгрупповых различий использовали непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни.

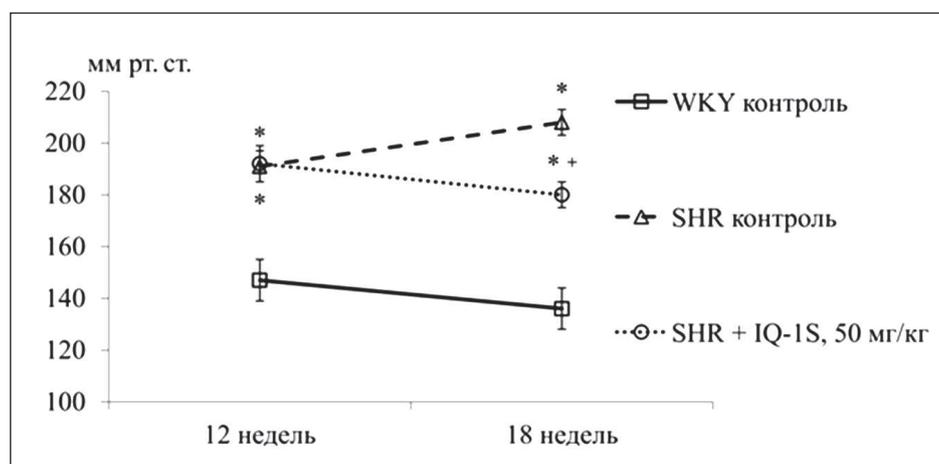
Результаты

До начала исследования и после его окончания значения САД у контрольных крыс SHR были выше соответствующих значений у крыс WKY на 30% и 53% ($p = 0,001$ и $p = 0,001$) (рис.). У крыс SHR контрольной и опытной групп до начала введения IQ-1S отсутствовали статистически значимые различия между исходными значениями САД. Исходные значения САД в контрольной группе крыс SHR не отличались от значений этого показателя к концу исследования, что указывает на наличие стабильной АГ у крыс SHR в данной возрастной группе. После курсового введения IQ-1S у крыс SHR выявлены более низкие (на 13%; $p = 0,004$) значения САД (рис.).

К концу эксперимента у крыс SHR контрольной группы наблюдались большие значения массы ЛЖ (МЛЖ) (на 17%; $p = 0,001$) и индекса ЛЖ/массы тела (МТ) (на 33%; $p = 0,001$) по сравнению с контрольными крысами WKY, что свидетельствует о развитии гипертрофии миокарда (табл.). У крыс SHR опытной группы индекс ЛЖ/МТ был ниже (на 5%; $p = 0,009$) значения этого показателя у крыс SHR контрольной группы (табл.).

У контрольных крыс SHR по сравнению с крысами WKY к концу эксперимента были также от-

Рисунок. Влияние IQ-1S (ежедневно внутрижелудочно в течение 6 недель) на систолическое артериальное давление у бодрствующих крыс SHR



Примечание: По оси ординат — систолическое артериальное давление; по оси абсцисс — возраст крыс. WKY — нормотензивные крысы; SHR — спонтанно гипертензивные крысы; * — $p < 0,05$ по сравнению со значениями у крыс WKY; + — $p < 0,05$ по сравнению со значениями у контрольных крыс SHR.

Таблица
ВЛИЯНИЕ IQ-1S (50 МГ/КГ ЕЖЕДНЕВНО ВНУТРИЖЕЛУДОЧНО В ТЕЧЕНИЕ 6 НЕДЕЛЬ) НА ИНДЕКС «МАССА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА/МАССА ТЕЛА» И ПАРАМЕТРЫ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА У КРЫС SHR

Группа	МЛЖ/МТ, мг/г	ЧСС, уд/мин	СД _{ЛЖ} , мм рт. ст.	КДД _{ЛЖ} , мм рт. ст.	МД _{ЛЖ} , мм рт. ст.	+dP/dt, мм рт. ст./с	-dP/dt, мм рт. ст./с
WKY контроль (n = 5)	2,29 ± 0,03	373 ± 17	124 ± 7	3,9 ± 2,2	-0,3 ± 2,4	7108 ± 328	-5236 ± 171
SHR контроль (n = 5)	3,04 ± 0,03*	365 ± 8	170 ± 3*	8,1 ± 1,2*	2,7 ± 1,5	8882 ± 338*	-7074 ± 220*
SHR + IQ-1S, 50 мг/кг (n = 5)	2,88 ± 0,04**	378 ± 16	156 ± 4**	4,9 ± 1,0 ⁺	0,1 ± 2,1	8875 ± 294*	-6467 ± 171*

Примечание: WKY — нормотензивные крысы; SHR — спонтанно гипертензивные крысы. МЛЖ/МТ — индекс «масса левого желудочка/масса тела»; ЧСС — частота сердечных сокращений; СД_{ЛЖ} — систолическое давление в левом желудочке; КДД_{ЛЖ} — конечное диастолическое давление в левом желудочке; МД_{ЛЖ} — минимальное давление в левом желудочке; +dP/dt — максимальная скорость нарастания давления в левом желудочке; -dP/dt — максимальная скорость снижения давления в левом желудочке; * — p < 0,05 по сравнению со значениями у контрольных крыс WKY; ⁺ — p < 0,05 по сравнению со значениями у контрольных крыс SHR.

мечены более высокие значения систолического давления в ЛЖ (на 37%; p = 0,001), конечного диастолического давления (в 2,1 раза; p = 0,04), +dP/dt (на 25%; p = 0,01) и -dP/dt (на 35%; p = 0,006) (табл.). При этом различия минимального давления в ЛЖ носили качественный характер: -0,3 ± 0,8 у крыс WKY и +2,7 ± 1,5 у контрольных крыс SHR (табл.). Наблюдаемые сдвиги исследуемых показателей у контрольных крыс SHR можно охарактеризовать как нарушение диастолической функции ЛЖ, которое является одним из наиболее ранних признаков поражения сердца при АГ.

После курсового введения IQ-1S у крыс SHR в опытной группе выявлены более низкие значения систолического давления в ЛЖ (на 8%; p = 0,048) и конечного диастолического давления в ЛЖ (на 40%; p = 0,044) по сравнению со значениями у крыс SHR в контрольной группе (табл.).

Обсуждение

ДД присутствует у большинства пациентов с АГ и является ранним маркером повреждения сердечной мышцы при этом заболевании [14, 15]. ДД связана с развитием сердечной недостаточности и повышенной смертностью при АГ [16, 17]. В связи с этим лечение ДД является актуальной задачей [18]. Считается, что применение средств-корректоров ДД должно содействовать регрессу гипертрофии ЛЖ, ослаблению жесткости сердечной мышцы, улучшению растяжимости миокарда и его наполнения кровью во время диастолы [19, 20].

На этапе доклинического исследования при поиске молекул, перспективных в качестве средств коррекции ДД сердца, активно используют линейных животных с моделями АГ, так как у этих животных выявлено участие JNK-зависимого сигнального пути в ремоделировании сердца. Так, по сравнению с нормотензивными крысами линии Wistar-Kyoto, у спонтанно гипертензивных крыс линии SHRSP активность JNK в ЛЖ была значительно выше уже в фазе легкой гипертензии, еще до развития явлений гипертрофии ЛЖ, что свидетельствует о раннем включении JNK-зависимого сигнального пути в процесс ремоделирования миокарда [5]. В возрасте 12–13 недель у гипертензивных крыс линии PHR активность JNK была более чем в 2 раза выше, по сравнению с аналогичным показателем у контрольных нормотензивных крыс линии PNR [6]. При этом количество активированной JNK в ткани ЛЖ значительно превышало ее количество в ткани правого желудочка.

По мнению Y. Wu и соавторов (2018) [11], использованные нами в исследовании крысы SHR являются идеальной моделью для изучения патогенеза

первичной гипертензии, так как крысы этой линии воспроизводят многие основные звенья патогенеза АГ у людей [21]. В частности, у крыс SHR проявляется отчетливый феномен ДД, характеризующийся нарушением расслабления миокарда, увеличением жесткости ЛЖ и повышением диастолического давления [22], что связывают с увеличением толщины стенки миокарда и фиброзом [23]. Проведенная нами оценка МЛЖ и показателей сократимости ЛЖ подтверждает ранее полученные данные у животных данной линии [22]. По сравнению с нормотензивными животными линии WKY у крыс SHR выявлено существенное повышение индекса ЛЖ/МТ и конечного диастолического давления в ЛЖ сердца. Для цели настоящего исследования важно, что на этой модели АГ доказано участие JNK-зависимого сигнального пути в процессе ремоделирования миокарда [11].

Нами впервые продемонстрирована способность нового ингибитора JNK IQ-1S при курсовом введении сдерживать возрастание массы ЛЖ, снижать индекс МЛЖ/МТ и конечное диастолическое давление в ЛЖ, по сравнению со значениями у контрольных крыс SHR. Эти эффекты могут рассматриваться как ослабление ДД миокарда. Полагаем, что ограничение развития ДД у крыс SHR после курсового введения IQ-1S связано с выявленной способностью соединения тормозить развитие гипертрофии миокарда. Полученные результаты являются дополнительным доказательством участия JNK-зависимого сигнального пути в процессе ремоделирования миокарда при АГ.

После курсового применения ингибитора JNK IQ-1S зарегистрировано умеренное, но закономерное снижение как систолического давления у бодрствующих крыс SHR, так и систолического давления в ЛЖ. Возможным механизмом антигипертензивного эффекта IQ-1S является прямой вазодилаторный эффект соединения, продемонстрированный *in vitro* на деэндоотелизованных отрезках грудной аорты крыс Wistar [24].

Заключение

Ингибитор JNK IQ-1S при курсовом 6-недельном введении в дозе 50 мг/кг внутривенно спонтанно гипертензивным крысам линии SHR в период стабильной АГ уменьшает гипертрофию миокарда и ослабляет признаки ДД сердца.

Финансирование / Financial support

Исследование артериального давления выполнено при поддержке Российского научного фонда, проект № 17-15-01111. / The study is supported by the Russian Scientific Foundation, project № 17-15-01111.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic dysfunction and hypertension. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):7–17. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.013
- Sopontammarak S, Aliharoob A, Ocampo C, Arcilla RA, Gupta MP, Gupta M. Mitogen-activated protein kinases (p38 and c-Jun NH2-terminal kinase) are differentially regulated during cardiac volume and pressure overload hypertrophy. *Cell Biochem Biophys.* 2005;43(1):61–76.
- Molkentin JD, Dorn IG. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol.* 2001;63:391–426. doi:10.1146/annurev.physiol.63.1.391
- Sadoshima J, Montagne O, Wang Q, Yang G, Warden J, Liu J et al. The MEKK1-JNK pathway plays a protective role in pressure overload but does not mediate cardiac hypertrophy. *J Clin Invest.* 2002;110(2):271–279. doi:10.1172/JCI14938/
- Izumi Y, Kim S, Murakami T, Yamanaka S, Iwao H. Cardiac mitogen-activated protein kinase activities are chronically increased in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension.* 1998;31(1):50–56.
- Vogel V, Bokemeyer D, Heller J, Kramer HJ. Cardiac hypertrophy in the Prague-hypertensive rat is associated with enhanced JNK2 but not ERK tissue activity. *Kidney Blood Press Res.* 2001;24(1):52–56. doi:10.1159/000054206
- Choukroun G, Hajjar R, Kyriakis JM, Bonventre JV, Rosenzweig A, Force T. Role of the stress-activated protein kinases in endothelin-induced cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest.* 1998;102(7):1311–1321.
- Yano M, Kim S, Izumi Y, Yamamaka S, Iwao H. Differential activation of cardiac c-jun amino-terminal kinase and extracellular signal-regulated kinase in angiotensin II-mediated hypertension. *Circ Res.* 1998;83(7):752–760.
- Duguay D, deBlois D. Differential regulation of Akt, caspases and MAP kinases underlies smooth muscle cell apoptosis during aortic remodeling in SHR treated with amlodipine. *Br J Pharmacol.* 2007;151(8):1315–1323. doi:10.1038/sj.bjp.0707334
- Huang XY, Chen CX. Effect of oxymatrine, the active component from *Radix Sophorae flavescentis* (Kushen), on ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Phytomedicine.* 2013;20(3–4):202–212. doi:10.1016/j.phymed.2012.10.012
- Wu Y, Qian Z, Fu S, Yue Y, Li Y, Sun R et al. Icarisidell improves left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats by inhibiting the ASK1-JNK/p38 signaling pathway. *Eur J Pharmacol.* 2018;819:68–79. doi:10.1016/j.ejphar.2017.11.035
- Schepetkin IA, Kirpotina LN, Khlebnikov AI, Hanks TS, Kochetkova I, Pascual DW et al. Identification and characterization of a novel class of c-Jun N-terminal kinase inhibitors. *Mol Pharmacol.* 2012;81(6):832–845. doi:10.1124/mol.111.077446
- Schepetkin IA, Kirpotina LN, Hammaker D, Kochetkova I, Khlebnikov AI, Lyakhov SA et al. Anti-inflammatory effects and joint protection in collagen-induced arthritis after treatment with IQ-1S, a selective c-Jun N-terminal kinase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;353(3):505–516. doi:10.1124/jpet.114.220251
- Kobayashi T, Hamada M, Okayama H, Shigematsu Y, Sumimoto T, Hiwada K. Contractile properties of left ventricular myocytes isolated from spontaneously hypertensive rats: effect of angiotensin II. *J Hypertens.* 1995;13(12Pt2):1803–1807.
- Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: Diagnosis, prognosis,

and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105(11):1387–1393.

16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206–1252. doi:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2

17. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;28(2):194–202.

18. Ginelli P, Bella JN. Treatment of diastolic dysfunction in hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(8):613–618. doi:10.1016/j.numecd.2012.04.016

19. Lalonde S, Johnson BD. Diastolic dysfunction: a link between hypertension and heart failure. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44(7):503–513. doi:10.1016/j.mcna.2009.02.013

20. Weber KT. Are myocardial fibrosis and diastolic dysfunction reversible in hypertensive heart disease? *Congest Heart Fail*. 2005;11(6):322–324.

21. Boluyt MO, Bing OHL, Lakatta EG. The ageing spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from stable compensated hypertrophy to heart failure. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl N):19–30.

22. Slama M, Ahn J, Varagic J, Susic D, Frohlich ED. Long-term left ventricular echocardiographic follow-up of SHR and WKY rats: effects of hypertension and age. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(1): H181–H185.

23. Nishimura H, Kubo S, Nishioka A, Imamura K, Kawamura K, Hasegawa M. Left ventricular diastolic function of spontaneously hypertensive rats and its relationship to structural components of the left ventricle. *Clin Sci*. 1985;69(5):571–580.

24. Plotnikov MB, Chernysheva GA, Aliev OI, Smol'iakova VI, Fomina TI, Osipenko AN et al. Protective effects of new c-Jun N-terminal kinase inhibitor in the model of global cerebral ischemia in rats. *Molecules*. 2019;24(9):1722. doi:10.3390/molecules24091722

Информация об авторах

Плотников Марк Борисович — доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом фармакологии «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Алиев Олег Ибрагимович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Шаманаев Александр Юрьевич — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Сидехменова Анастасия Витальевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Анищенко Анна Марковна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Хлебников Андрей Иванович — доктор химических наук, профессор, Научно-образовательный центр Н. М. Кижнера, Томский политехнический университет; Научно-исследовательский институт биологической медицины, Алтайский государственный университет;

Щепеткин Игорь Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-образовательного центра Н. М. Кижнера, Томский политехнический универси-

тет; Отделение микробиологии и иммунологии, Университет штата Монтана;

Аточин Дмитрий Николаевич — кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией исследования механизмов нейропротекции, Научно-образовательный центр Н. М. Кижнера, Томский политехнический университет; Многопрофильный госпиталь Массачусетса, Медицинская школа Гарварда.

Author information

Mark B. Plotnikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine;

Oleg I. Aliev, MD, PhD, DSc, Principal Researcher, Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine;

Aleksandr Yu. Shamanaev, MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine;

Anastasia V. Sidekhmenova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine;

Anna M. Anishchenko, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine;

Andrei I. Khlebnikov, MD, PhD, DSc, Professor, Kizhner Research Center, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia; Research Institute of Biological Medicine, Altai State University;

Igor A. Schepetkin, MD, PhD, Senior Researcher, Kizhner Research Center, Tomsk Polytechnic University; Montana State University;

Dmitriy N. Atochin, MD, PhD, Head, Laboratory for the Study of Neuroprotection Mechanisms, Kizhner Research Center, Tomsk Polytechnic University; Assistant Professor of Medicine, Cardiovascular Research Center, Cardiology Division, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital.