

УДК 577.126:57.042

А. Л. Загайко, О. А. Красільнікова, Ю. І. Кочубей

Національний фармацевтичний університет

## ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРІВ c-Jun N-ТЕРМІНАЛЬНОЇ КІНАЗИ

*JNK кінрази – група стрес-активуючих кіназ, які залучені до процесів апоптозу, росту, розвитку і диференціювання клітин. Активація кіназ JNK спостерігається при розвитку запальних процесів, нейродегенеративних захворювань, інсулінорезистентності, діабету, онкологічних захворювань. Тому пошук нових інгібіторів кіназ JNK є важливою і актуальною проблемою. В роботі розглянуті нові синтетичні інгібітори та інгібітори рослинного походження. На теперішній час доведена активність по відношенню до JNK таких сполук, як CEP-1347, SP600125, AS601245 та CC-930. Серед сполук рослинного походження подібна активність була підтверджена для куркуміну, ресвератролу, катехинів зеленого чаю та епігалокатехин-3-галату.*

**Ключові слова:** JNK; CEP-1347; SP600125; AS601245; CC-930; куркумін; катехіни; епігалокатехин-3-галат; ресвератрол

c-Jun N-термінальна кінзаза (JNK) відноситься до сімейства стрес-активних MAP-кіназ (МАРК), яка бере участь у контролі росту, диференціювання, апоптозу клітин, розвитку запалення та інших внутрішньоклітинних процесів [22, 56]. Шлях трансдукції сигналу JNK активується у відповідь на стрес та за участю декількох класів рецепторів на поверхні клітини (рецептори цитокінів, серпентину, тирозинкіназ). Численні дослідження виявили провідну роль активності JNK у розвитку ряду патологій: онкогенезу, нейродегенеративних та серцево-судинних захворювань, діабету, атеросклерозу, ожиріння та ін. [40, 44]. Це зумовлює зростаючий інтерес науковців до вивчення впливу сигнального шляху JNK та цього ферменту як потенційної терапевтичної мішені для розробки фармакологічних коректорів захворювань та станів, пов'язаних з активацією JNK.

JNK входить до групи серин/треонінових мітоген-активованих кіназ. У ссавців, у тому числі і у людини, JNK кодуються трьома різними генами: JNK1, JNK2 і JNK3 [21]. Було виявлено, що JNK1 і JNK2 знаходяться у різних тканинах, експресія JNK3 відбувається переважно у головному мозку, серці та сім'яниках. Показано, що активність JNK1 та JNK2 відіграє важливу роль у розвитку цукрового діабету, опосередкованого станом дисліпідемії та ожиріння [15]. JNK також активують внутрішньоклітинний синтез нітрогену оксиду, який є медіатором запалення, модифікує білки, пошкоджує нуклеїнові кислоти та бере участь у розвитку атеросклерозу [31].

Сучасні наукові здобутки у галузі медико-біологічних наук значно розширили поняття про молекулярні механізми розвитку резистентності до інсуліну у таргетних тканинах. Поглиблення та удосконалення знань про єдиний механізм розвитку ІР, який пов'язаний з сериновим фосфорилуванням білка IRS, дозволяє не лише проводити ранню діагностику з виявленням основних факторів ризику та причин резистентності до інсуліну, але і підбирати найбільш оптимальний метод корекції даної патології.

Вищезазначене дозволяє реалізувати новий підхід до пошуку та створення нових лікарських засобів, дія яких направлена на активність внутрішньоклітинних механізмів, що відповідають за серинове фосфорилування IRS. Це інноваційний розділ фармакології, який реалізується на клітинному рівні, що принципово відрізняється від існуючих методів фармакотерапії, ефекти якої базуються на гормон-рецепторних видах взаємодії.

У ході вивчення даної проблеми була підтверджена провідна роль сигнальних кіназ, зокрема, РКВ/Акт сімейства МАРК – JNK у порушенні проведення інсулінового імпульсу шляхом серинового фосфорилування IRS [53, 56]. Враховуючи прямиий та опосередкований вплив сигнальних кіназ на розвиток патологій, що корелюють з ІР (МС, ЦД 2 типу, атеросклероз, ожиріння, серцево-судинні захворювання та ін.), перспективним напрямком досліджень є пошук речовин, здатних виявляти інгібуєчий вплив на активність протеїнкіназ.

На теперішній час активно вивчаються три основних типи інгібіторів JNK [21]:

1. інгібітори, що знаходяться перед кіназою на шляху передачі сигналу (CEP-1347);

2. низькомолекулярні хімічні інгібітори (SP600125 і AS601245), які чинять безпосередній вплив на кіназу активність шляхом конкуренції з АТФ-зв'язуючим доменом протеїнкінази;
3. пептидні інгібітори взаємодії між JNK та її субстратом (D-JNK1 і I-JIP).

### ІНГІБІТОРИ JNK СИНТЕТИЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ

**Інгібітор CEP-1347** – напівсинтетичний інгібітор активності проапоптогенної кінази JNK, похідне індолкарбазолу [3, 20]. При його підшкірному введенні відмічається підвищення виживаності холінергічних нейронів середньої перетинки після механічної травми склепіння черепа [7]. CEP-1347 посилює виживаність нейронів у дозах, які інгібують активність JNK у первинних ембріональних культурах і диференційованих PC12-клітинах після видалення поживного середовища у мишей, що були оброблені 1-метил-4-фенілтетрагідропіридином.

Вказаний інгібітор здатен збільшувати тривалість виживаності курячих ембріональних гангліїв заднього корінця спинного мозку, симпатичних циліарних та моторних нейронів, що культивуються [52]. Цей препарат послаблює втрату слуху у лабораторних тварин, викликану шумом. Механізм цього ефекту полягає в інгібуванні апоптозу слухових клітин передньої частини вушного лабіринту [24]. Крім того, CEP-1347 підвищує виживаність волоскових сенсорних клітин завитка вушного лабіринту.

**SP600125** – низькомолекулярний хімічний зворотний АТФ-конкурентний інгібітор JNK [14]. SP600125 захищає допамінергічні нейрони від апоптозу і частково відновлює рівень допаміну при індукованій МФТП хворобі Паркінсона у мишей лінії C57BL/6N [38]. Ці дані свідчать про перспективність дослідження інгібіторів JNK як нових ефективних засобів для терапії хвороби Паркінсона. У клітинах даний інгібітор дозозалежно інгібував фосфорилування c-Jun, експресію прозапальних генів ЦОГ-2, ІІ-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , запобігав активації і диференціюванню культур CD4 клітин людини. CD індукує ушкодження  $\beta$ -клітин підшлункової залози під дією окисного стресу, спровокованого активацією тригерного мітохондріального сигнального каскаду JNK [38, 43]. Селективний інгібітор SP600125 перешкоджав CD-індукований апоптоз  $\beta$ -клітин підшлункової залози на відміну від інгібіторів ERK1/2 та p38-MAPK.

Показники гіперглікемії, що були збільшені завдяки iNOS, mPDK у лінії C57BL/6j, були нівельовані селективним потужним інгібітором JNK1/2 – SP600125 [13]. Глікемія, спровокована активністю iNOS-луциферази, також купірувалася при застосуванні цього інгібітора.

Ліпотоксичність лежить в основі розвитку діабету 2 типу. Апоптоз  $\beta$ -клітин асоційований з тривалим впливом жирних кислот на клітини підшлунко-

вої залози [51]. У країнах з високими показниками захворюваності на ожиріння під впливом ліпотоксичності панкреатичними  $\beta$ -клітинами виділяється NAFLD [26]. Інгібування активності JNK за допомогою SP600125 попереджало розвиток НЖХП, спричиненої дією пальмітату і апоптозу, шляхом блокування сигнального каскаду JNK (індукованого активними формами кисню) [39].

У ряді досліджень було доведено, що селективний інгібітор редокс-чутливої кінази JNK SP600125 приводить до зниження продукції IL-8 мононуклеарними лейкоцитами в умовах окисного стресу *in vitro* [16]. В той же час слід зазначити, що SP600125 демонструє ефективність на культурах виділених клітин у дослідженнях *in vitro*, що не завжди вдається відтворити в умовах *in vivo*. Це обумовлює ряд проблем для детального вивчення даного інгібітора JNK [6].

**AS601245** (1,3-бензотіазол-2-іл-(2-[[2-(3-піридиніл)етил]аміно]-4-піримідиніл) ацетонітрил) – ще один представник низькомолекулярних хімічних інгібіторів JNK [9]. Проявляє активність IC50 (концентрація напівмаксимального інгібування) у відношенні JNK1 – 150 нмоль/л, 220 нмоль/л проти JNK2 та 70 нмоль/л проти JNK3. Він блокує сигнальний каскад JNK і посилює виживаність клітин в умовах церебральної ішемії у щурів. Проявляє нейропротективну дію у тварин на моделях гострого порушення мозкового кровообігу. AS601245, окрім нейропротекції, попереджає наслідки неврити, зменшує виразність астрогліозу та відновлює стан довготривалої пам'яті, порушені при церебральній ішемії [23].

В умовах *in vivo* AS601245 демонструє виразну протективну дію по відношенню до відкладеної втрати CA1-нейронів гіпокампу на моделі короточасної загальної ішемії у гризунів – пісчанок [48]. Цей ефект опосередковується інгібуванням JNK і як наслідок – експресією та фосфорилуванням c-Jun.

Отримані результати досліджень, що демонструють потенціювання антиканцерогенного ефекту при застосуванні комбінованої терапії – розиглітазону та AS601245 при колоректальному раку [8].

AS601245 також проявляє протизапальну активність, що у поєднанні з позитивними результатами, які даний інгібітор демонструє в умовах *in vivo* при дисліпідемічних станах, він є перспективним для терапії асоційованих з дисліпідемією патологій [9]. Основним недоліком AS601245 є слабка проникність всередину клітини.

**CC-930 (Tanzisertib)** – селективний інгібітор JNK, активний при пероральному застосуванні [5]. Був створений як удосконалення інгібітора CC-401, який позиціонувався як препарат для лікування легеневого фіброзу та дискоїдного червоного вовчака, проте він не пройшов клінічні випробування внаслідок несприятливого профілю безпеки. Ефективність та безпечність *Tanzisertib* вивчалися у ході клінічних випробувань: I фаза на здорових добровольцях [4], II фаза

випробувань: 28 хворих з ідіоматичним легенеvim фіброзом (оцінювався профіль безпеки, переносимість, фармакокінетика та фармакологічна активність препарату). *Tanzisertib* у дозі 100 мг два рази на добу при пероральному прийомі впродовж 56 тижнів виявив позитивний вплив на перебіг захворювання. Проте фаза випробувань не була завершена внаслідок несприятливого співвідношення користь/ризик у бік останнього [2].

У II фазі клінічних випробувань ескалаційної терапії за участю 5 пацієнтів з дискоїдним червоним вовчаком, які були рефрактерні до стандартної терапії. Оцінювали профіль безпеки, переносимість, фармакокінетику та фармакодинаміку препарату. Пацієнти отримували *Tanzisertib* у дозах 25, 50 мг/добу впродовж 4 тижнів або 100 мг/двічі на добу впродовж 6 тижнів. Клінічне випробування було закінчено достроково з тієї ж причини, що і попереднє [2, 46].

CC-930 в дослідженнях *in vitro* демонструє виразну селективність по відношенню до JNK серед 240 кіназ. Єдиною мішенню, що не відносилась до MAPK та інгібувалась більше ніж на 50 % у концентрації 3 ІМ (IC<sub>50</sub> = 0.38 ІМ), був рецептор епідермального фактора росту (EGFR) [37]. Серед 75 рецепторів, іонних каналів та транспортерів нейротрансмітерів CC-930 не виявив інгібуючого впливу на жоден рецептор більш ніж на 50 % у концентрації 10 Ім. При дослідженні впливу на 22 різні ферменти не кіназного походження не було виявлено інгібуючого впливу більш ніж на 50 %. Інкубація з CC-930 попереджала фосфорилування c-jun, що відбивалось пригніченням активності вироблення колагену під дією цитокінів (антіфіброзний ефект).

У дослідженнях *in vivo* інгібітор JNK CC-930 попереджав розвиток потовщення шкіри, диференціацію міофібробластів і накопичення колагену дозозалежно у мишей, що знаходились під дією блеомицину та у TSK1 мишей [2, 37, 46]. Окрім попередження розвитку фіброзу, лікування фармакологічно релевантними дозами CC-930 призводило до регресії експериментального фіброзу.

*Tanzisertib* не погіршує перебіг АГ, ниркової гіпертонії, клубочкової гіперфільтрації, гломерулярного фіброзу або туболоінтерстиціальної діабетичної нефропатії у щурів. CC-930 знижував рівень макрофагів та *ccl2* mRNA у нирках при діабетичній нефропатії (при застосуванні у дозі 60 мг/кг впродовж 10 тижнів) [29].

Дослідження токсичності: не було зареєстровано жодного летального випадку, асоційованого з прийомом препарату. П'ятнадцять учасників клінічного випробування (33 %) повідомили про 22 випадки небажаних побічних реакцій [11]. Один із добровольців (отримував CC-930 у дозі 25 мг) потрапив у дорожньо-транспортну пригоду на 6-й день після прийому дози CC-930, що було розцінено як серйозна ПР, проте було з'ясовано, що вона не була пов'язана

із застосуванням препарату. Ступінь тяжкості всіх небажаних ПР був оцінений як помірний.

MAP кінази відіграють провідну роль у передачі внутрішньоклітинних проапоптогенних сигналів, а інгібітори активності цих ферментів проявляють виразний антиапоптогенний ефект. Наприклад, синтетичні інгібітори JNK – препарати **PD98059** [30] і **SB203580** [12] здатні блокувати загибель Т-лімфоцитів кардіоміоцитів, індуковану зв'язуванням Т-клітинного рецептора або тривалою ішемією.

## ІНГІБІТОРИ JNK РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

**Куркумін** – основний компонент, виділений з рослини роду куркума (*Curcuma xanthorrhiza* L. і *Curcuma longa*), широко застосовується в якості природного жовтого пігменту. Куркумін проявляє широкий спектр фармакологічної активності: протизапальну, антиканцерогенну, антиоксидантну, противірусну [10, 36]. Крім того, він є низькотоксичним, що відкриває перспективи його застосування у медичній практиці. Куркумін блокує експресію c-jun, що провокується різними факторами: ФМА (форбол 12-міристант 13-ацетат) з іономіцином, анізоміцином, УФ-випромінюванням, γ-випромінюванням, TNF-α, ортованадатом натрію [45]. Основний механізм реалізації біологічної активності куркуміну – інгібування активації JNK, викликані різними агоністами [54]. У дослідженні куркумін виявляв більшу активність у інгібуванні JNK, ніж extracellular signal-regulated kinase ERK, викликану ФМА + іономіцином. Це пояснюється переважним інгібуючим впливом на експресію гену c-jun, а не експресію c-fos, що індукується ФМА з іономіцином [25].

Здатність куркуміну інгібувати активність JNK у поєднанні зі сприятливим профілем безпеки роблять його перспективним коректором запальних та аутоімунних захворювань.

У ряду досліджень було продемонстровано антиатеросклеротичну дію даного інгібітора. Куркумін зменшував продукцію MCP-1 (monocyte chemotactic protein), викликану окисненими ліпопротеїдами низької густини (ox-LDL) у макрофагах [55]. Куркумін попереджав фосфорилування JNK та активацію Nf-kb сигнального каскаду, що відбивалося стимулюванням експресії ABCA1 (ATP-binding cassette, АТФ-з'язуючий блок-транспортер типу А1) і SR-B1 (scavenger receptor class B type I – фагоцитарний рецептор класу В типу 1) у макрофагах і, відповідно, стимулюванням активації початкових механізмів зворотного транспорту холестерину з макрофагів [41]. Таким чином, куркумін проявляє протизапальний та антиатеросклеротичний ефекти, що робить актуальним його подальші дослідження з метою використання у якості засобу для корекції дисліпідемічних станів.

На сьогоднішній день активно проводяться дослідження синтетичних аналогів куркуміну. Одним

із них є С66 (2E,6E)-2,6-bis(2-(трифлуорометил)бензиліден) циклогексанон).

**С66** виразно пригнічує експресію запального цитокіну у макрофагах мишей, індукованого LPS [34]. У ході вивчення терапевтичної ефективності для С66 було встановлено попередження розвитку діабетичної нефропатії (за рахунок активації ренін-ангіотензинової системи) в умовах гіперглікемії. Активація JNK опосередковує гіперглікемію внаслідок експресії АПФ у нирках, що сприяє підвищенню активності ангіотензину II і розвитку діабетичної нефропатії (ДН) [28]. Синтетичний аналог куркуміну, інгібуючи активність MAPK, зменшував індукований гіперглікемією каскад ангіотензин перетворюючий фермент (АПФ)/ангіотензин II/ TGF- $\beta$ 1 як в умовах *in vitro*, так і в умовах *in vivo* [50]. Таким чином, С66 зменшував виразність ниркового фіброзу та інші патологічні пошкодження нирок у мишей. Представлені результати дозволяють розглядати С66 у якості потенційного фармакологічного коректора ДН [33]. Більш важливим є те, що дане дослідження деталізує розуміння про залучення сигнального MAPK-каскаду до розвитку гіперглікемії, спричиненої активацією ренін-ангіотензинової системи і ниркового фіброзу через регулювання експресії АПФ у розвитку ДН. Зниження експресії АПФ за допомогою інгібування JNK свідчить про нову альтернативну стратегію лікування ДН [27].

Проводилось вивчення протективного впливу С66 на розвиток кардіоваскулярних ускладнень діабету [49]. Дослідження проводили на мишах, у яких моделювали діабет 1 типу. Лікування мишей С66 впродовж 3 місяців приводило до практично повної регресії та/або попередження розвитку окисного пошкодження аорти, запалення, апоптозу або проліферації, спричинених діабетом [27, 49]. Механізм захисного ефекту С66 базується на інгібуванні JNK, який, можливо, також пов'язаний з регулюванням експресії Nrf2. Незважаючи на те, що представлений механізм потребує більш детального вивчення, очевидно, що терапія С66 може стати ефективним методом попередження кардіоваскулярних ускладнень діабету [27].

**В06** – новий аналог куркуміну з протизапальною активністю, співставною з куркуміном. У дослідженнях *in vitro* В06 значно зменшував гіперпродукцію цитокінів у макрофагах, індуковану гіперглікемією у концентрації 5  $\mu$ M [32]. Цей ефект асоційований з інгібуванням JNK та активацією Nf- $\kappa$ B. В умовах *in vivo* незважаючи на режим введення 0,2 мг/кг 1 раз на добу впродовж 6 тижнів В06 не виявив впливу на глікемічний профіль крові у щурів з діабетом. У тварин, які отримували В06, суттєво знижувався вміст запальних медіаторів у сироватці крові, нирках, серці та ниркова інфільтрація макрофагами. Це супроводжувалося зменшенням виразності структурних та функціональних порушень у нирках та серці, виликаних діабетом [19]. Результати цього досліджен-

ня демонструють потенціальні терапевтичні можливості для використання В06 як фармакологічного коректора ускладнень діабету з протизапальним механізмом дії.

Незважаючи на ефективність, яку демонструють синтетичні інгібітори JNK, внаслідок несприятливого профілю безпеки та високої токсичності обмежується їх клінічне дослідження та впровадження у практичну систему охорони здоров'я. Альтернативою синтетичним інгібіторам JNK та перспективним науковим напрямком є пошук речовин природного походження, здатних виявляти пригнічувальний вплив на активність MAP-залежних протеїнкіназ.

**Кверцетин** є добре дослідженим натуральним біофлавоноїдом з антиоксидантними, ангіопротекторними та імуномодуючими властивостями [18]. Дані останніх років свідчать про протизапальний ефект кверцетину, обумовлений активацією тирозинових кіназ Src і p38. Крім того, згідно з даними наукової літератури, кверцетин пригнічує індукований іонами свинцю каскад сигнальних PI3K/Akt і IRE1/JNK кіназ, проте механізм фармакологічної реалізації цього біофлавоноїда залишається до кінця нез'ясованим. Природним джерелом кверцетину є кримський виноград і продукти його переробки. Вищеозначене свідчить про актуальність та перспективність дослідження кверцетину як природного інгібітора MAP-залежних протеїнкіназ з метою створення препарату для фармакологічної корекції ряду патологій, асоційованих з активацією сигнального каскаду JNK [17].

**Ресвератрол** (отримують з винограду, ягід та горіхів) викликає зниження рівня металопротеїнази-9 шляхом інгібування JNK та PKC [1]. **Антоціани** зменшують експресію фактора VEGF за рахунок інгібування каскаду PI3K/Akt. **Катехіни зеленого чаю** впливають на ангіогенез за допомогою інгібування протеїнкінази Akt [47]. **Епігалокатехін-3-галат** (ЕГКГ) чинить пригнічувальний вплив на протеїнкінази NIK, PI3K, PKC, IKK, ERK1/2, p38, JNK [42]. Модулюючий ефект поліфенолів рослинного походження на експресію генів у ракових клітинах опосередковується через їх вплив на протеїнкінази сигнальних каскадів.

Таким чином, пошук та розробка інгібіторів JNK є надзвичайно актуальною проблемою сучасної системи охорони здоров'я, зважаючи на значний спектр захворювань, опосередкованих активацією MAP-залежних протеїнкіназ (онкопатології, цукровий діабет, ураження печінки різного генезу, серцево-судинні та метаболічні захворювання). Існуючі синтетичні інгібітори JNK мають ряд недоліків, що обмежує їх широке застосування, у першу чергу, висока токсичність. Альтернативою існуючим синтетичним препаратам є пошук речовин природного походження, здатних чинити інгібуючий вплив на активність JNK та створення на їх основі препаратів для фармакологічної корекції ряду патологій, опосередкованих активністю цієї протеїнкінази.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Aggarwal B. B. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies / B. B. Aggarwal, A. Bhardwaj, R. S. Aggarwal // *Anti-cancer Res.* – 2004. – Vol. 24 (5A). – P. 2783-2840.
2. Antoniu S. A. Discontinued drugs for pulmonary, allergy, gastrointestinal, arthritis / S. A. Antoniu // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2013. – Vol. 22 (11). – P. 234-246.
3. Apostol B. L. CEP-1347 reduces mutant huntingtin-associated neurotoxicity and restores BDNF levels in R6/2 mice / [B. L. Apostol, D. A. Simmons, C. Zucato et al.] // *Mol. Cell Neurosci.* – 2008. – Vol. 39 (1). – P. 8-20.
4. Atsriku C. In vitro metabolism of a novel JNK inhibitor tanzisertib: interspecies differences in oxido-reduction and characterization of enzymes involved in metabolism / [C. Atsriku, M. Hoffmann, M. Moghaddam et al.] // *Xenobiotica.* – 2015. – Vol. 45 (6). – P. 465-480.
5. Atsriku C. Metabolism and disposition of a potent and selective JNK inhibitor [14C]tanzisertib following oral administration to rats, dogs and humans / C. Atsriku, M. Hoffmann, G. Kumar, S. Surapaneni // *Xenobiotica.* – 2015. – Vol. 45 (5). – P. 428-441.
6. Bogoyevitch M. A. Inhibitors of c-Jun N-terminal kinases: JuNK no more? / M. A. Bogoyevitch // *Arthur. Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1784 (1). – P. 76-93.
7. Brundin P. Improving the survival of grafted dopaminergic neurons: a review over current approaches / [P. Brundin, J. Karlsson, M. Emgard et al.] // *Cell Transplant.* – 2000. – Vol. 9. – P. 179-195.
8. Bubici C. JNK signalling in cancer: in need of new, smarter therapeutic targets / C. Bubici, S. Papa // *Br. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 171 (1). – P. 24-37.
9. Cerbone A. AS601245, an Anti-Inflammatory JNK Inhibitor, and Clofibrate Have a Synergistic Effect in Inducing Cell Responses and in Affecting the Gene Expression Profile in CaCo-2 Colon Cancer Cells / A. Cerbone, C. Toaldo, S. Pizzimenti, P. Pettazzoni // *PPAR Res.* – 2012. – Vol. 12. – P. 269-271.
10. Chin K. Y. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis / K. Y. Chin // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2016. – Vol. 10. – P. 3029-3042.
11. Gan L. T. Hepatocyte free cholesterol lipotoxicity results from JNK1-mediated mitochondrial injury and is HMGB1 and TLR4-dependent / L. T. Gan, Van D. M. Rooyen, M. Koina, R. S. McCuskey // *J. Hepatol.* – 2014, pii: S0168-8278(14)00523-6.
12. Gao B. Whole genome expression profiling and screening for differentially expressed cytokine genes in human bone marrow endothelial cells treated with humoral inhibitors in liver cirrhosis / [B. Gao, W. Sun, X. Wang, X. Jia et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 32 (5). – P. 1204-1214.
13. Gkouveris I. JNK1/2 expression and modulation of STAT3 signaling in oral cancer / [I. Gkouveris, N. Nikitakis, M. Karanikou et al.] // *Oncol. Lett.* – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 699-706.
14. Guo Z. Z. SP600125 Attenuates Nicotine-Related Aortic Aneurysm Formation by Inhibiting Matrix Metalloproteinase Production and CC Chemokine-Mediated Macrophage Migration / Z. Z. Guo, Q. A. Cao, Z. Z. Li, L. P. Liu // *Mediators Inflamm.* – 2016. – Vol. 13. – P. 9142-9425.
15. Hirosumi J. A central role for JNK in obesity and insulin resistance / [J. Hirosumi, G. Tuncman, L. Chang et al.] // *Nature.* – 2002. – Vol. 402. – P. 333-336.
16. Hsu C. W. Involvement of NF- $\kappa$ B in regulation of *Actinobacillus pleuropneumoniae* exotoxin ApxI-induced proinflammatory cytokine production in porcine alveolar macrophages / C. W. Hsu, S. C. Li, N. Y. Chang, Z. W. Chen // *Vet. Microbiol.* – 2016. – Vol. 195. – P. 128-135.
17. Hu Y. Chinese herbal medicine-derived compounds for cancer therapy: a focus on hepatocellular carcinoma / [Y. Hu, S. Wang, X. Wu et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2013. – Vol. 149 (3). – P. 601-612.
18. Ishizawa K. Pharmacology in health food: metabolism of quercetin in vivo and its protective effect against arteriosclerosis / K. Ishizawa, M. Yoshizumi, Y. Kawai, H. Terao // *J. Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 115 (4). – P. 466-470.
19. Jain S. The Development of a Critical Care Resident Research Curriculum: A Needs Assessment / [S. Jain, K. Menon, D. Piquette et al.] // *Can. Respir. J.* – 2016. – Vol. 16. – P. 9795-9739.
20. Kristiansen M. Mkp1 is a c-Jun target gene that antagonizes JNK-dependent apoptosis in sympathetic neurons / [M. Kristiansen, R. Hughes, P. Patel et al.] // *J. Neurosci.* – 2010. – Vol. 30 (32). – P. 10820-10832.
21. Kumar A. JNK pathway signaling: a novel and smarter therapeutic targets for various biological diseases / [A. Kumar, U. K. Singh, S. G. Kini, V. Garg et al.] // *Future Med. Chem.* – 2015. – Vol. 7 (15). – P. 2065-2086.
22. Larsen A. K. Naringin-sensitive phosphorylation of plectin, a cytoskeletal cross-linking protein, in isolated rat hepatocytes / [A. K. Larsen, M. T. Møller, H. Blankson et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 38. – P. 34826-34835.
23. Li D. Involvement of the JNK/FOXO3a/Bim Pathway in Neuronal Apoptosis after Hypoxic-Ischemic Brain Damage in Neonatal Rats / [D. Li, X. Li, J. Wu et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (7). – P. e0132998.
24. Liedhegner E. A. Levodopa activates apoptosis signaling kinase 1 (ASK1) and promotes apoptosis in a neuronal model: implications for the treatment of Parkinson's disease / E. A. Liedhegner, K. M. Steller, J. J. Mielay // *Chem. Res. Toxicol.* – 2011. – Vol. 24 (10). – P. 1644-1652.
25. Lin T. Y. Curcumin inhibits glutamate release from rat prefrontal nerve endings by affecting vesicle

- mobilization / T. Y. Lin, C. W. Lu, S. K. Huang, S. J. Wang // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13 (7). – P. 9097-9109.
26. Liu M. 3-MCPD 1-Palmitate Induced Tubular Cell Apoptosis In Vivo via JNK/p53 Pathways / [M. Liu, G. Huang, T. T. Wang et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2016. – Vol. 151 (1). – P. 181-192.
27. Liu Y. Inhibition of MAPK-mediated ACE expression by compound C66 prevents STZ-induced diabetic nephropathy / [Y. Liu, Y. Wang, X. Miao et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 231-241.
28. Lv Z. M. The role of the p38 MAPK signaling pathway in high glucose-induced epithelial-mesenchymal transition of cultured human renal tubular epithelial cells / Z. M. Lv, Q. Wang, Q. Wan et al. // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6. – e22806.
29. Moll S. Targeting the epithelial cells in fibrosis: a new concept for an old disease / [S. Moll, L. Chaykovska, M. Meier et al.] // *Drug Discov. Today.* – 2013. – Vol. 10. – P. 2345-2357.
30. Ontsouka C. E. In vitro characterization and endocrine regulation of cholesterol and phospholipid transport in the mammary gland / C. E. Ontsouka, X. Huang, E. Aliyev, C. Albrecht // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2016. – Vol. 3. – P. 74-85.
31. Pal M. The roles of c-Jun NH2-terminal kinases (JNKs) in obesity and insulin resistance / M. Pal, M. A. Febbraio, G. I. Lancaster // *J. Physiol.* – 2016. – Vol. 594 (2). – P. 267-279.
32. Pan Y. Attenuation of high-glucose-induced inflammatory response by a novel curcumin derivative B06 contributes to its protection from diabetic pathogenic changes in rat kidney and heart / Y. Pan, G. Zhu, Y. Wang, L. Cai // *J. Nutr. Biochem.* – 2013. – Vol. 24 (1). – P. 146-155.
33. Pan Y. Inhibition of JNK phosphorylation by a novel curcumin analog prevents high glucose-induced inflammation and apoptosis in cardiomyocytes and the development of diabetic cardiomyopathy / [Y. Pan, Y. Wang, Y. Zhao et al.] // *Diabetes.* – 2014. – Vol. 63 (10). – P. 3497-3511.
34. Pan Y. Targeting JNK by a new curcumin analog to inhibit NF- $\kappa$ B-mediated expression of cell adhesion molecules attenuates renal macrophage infiltration and injury in diabetic mice / Y. Pan, X. Zhang, Y. Wang, L. Cai // *PLoS One.* 2013. – Nov 18;8(11). – e79084.
35. Park K. H. L-DOPA modulates cell viability through the ERK-c-Jun system in PC12 and dopaminergic neuronal cells / [K. H. Park, K. S. Shin, T. T. Zhao et al.] // *Neuropharmacol.* – 2016. – Vol. 101. – P. 87-97.
36. Qadir M. I. Curcumin: a Polyphenol with Molecular Targets for Cancer Control / M. I. Qadir, S. T. Naqvi, S. A. Muhammad // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 17 (6). – P. 2735-2739.
37. Reich N. Jun N-terminal kinase as a potential molecular target for prevention and treatment of dermal fibrosis / [N. Reich, M. Tomcik, P. Zerr et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71 (5). – P. 737-745.
38. Ren H. Porphyromonas gingivalis induces IL-8 and IFN-gamma secretion and apoptosis in human extravillous trophoblast derived HTR8/SVneo cells via activation of ERK1/2 and p38 signaling pathways / H. Ren, Y. Li, H. Jiang, M. Du // *Placenta.* – 2016. – Vol. 45. – P. 8-15.
39. Rodriguez-Ramiro I. Polyphenols and non-alcoholic fatty liver disease: impact and mechanisms / I. Rodriguez-Ramiro, D. Vauzour, A. M. Minihane // *Proc. Nutr. Soc.* – 2016. – Vol. 75 (1). – P. 47-60.
40. Seki E. A liver full of JNK: signaling in regulation of cell function and disease pathogenesis, and clinical approaches / E. Seki, D. A. Brenner, M. Karin // *Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 143, № 2. – P. 307-320.
41. Shehzad A. New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases / A. Shehzad, T. Ha, F. Subhan, Y. S. Lee // *Eur. J. Nutr.* – 2011. – Vol. 50 (3). – P. 151-161.
42. Shih L. J. Green tea (-)-epigallocatechin gallate inhibits the growth of human villous trophoblasts via the ERK, p38, AMP-activated protein kinase, and protein kinase B pathways / L. J. Shih, T. F. Chen, C. K. Lin, H. S. Liu // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2016. – Vol. 311 (2). – P. C308-C321.
43. Song H. IL-2/IL-18 prevent the down-modulation of NKG2D by TGF- $\beta$  in NK cells via the c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway / [H. Song, D. Y. Hur, K. E. Kim et al.] // *Cell Immunol.* – 2006. – Vol. 242 (1). – P. 39-45.
44. Soon R. K. Stress signaling in the methionine-choline-deficient model of murine fatty liver disease / R. K. Jr. Soon, J. S. Yan, J. P. Grenert, J. J. Maher // *Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 139 (5). – P. 730-739.
45. Tingrong L. Curcumin inhibits monocyte chemoattractant protein-1 expression and enhances cholesterol efflux by suppressing the c-Jun N-terminal kinase pathway in macrophage / L. Tingrong, L. Chen, S. Haige, L. Tiantian // *Inflamm. Res.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1324-1329.
46. Van der Velden J. L. JNK inhibition reduces lung remodeling and pulmonary fibrotic systemic markers / J. L. van der Velden, Y. Ye, J. D. Nolin, S. M. Hoffman // *Clin. Transl. Med.* – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 36-44.
47. Wang H. Protective Effects of Green Tea Polyphenol Against Renal Injury Through ROS-Mediated JNK-MAPK Pathway in Lead Exposed Rats / H. Wang, D. Li, Z. Hu, S. Zhao // *Mol. Cells.* – 2016. – Vol. 39 (6). – P. 108-113.
48. Wang L. W. JNK signaling is the shared pathway linking neuroinflammation, blood-brain barrier disruption, and oligodendroglial apoptosis in the white matter injury of the immature brain / L. W. Wang, Y. F. Tu, C. C. Huang, C. J. Ho // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 170-175.
49. Wang Y. Inhibition of JNK by novel curcumin analog C66 prevents diabetic cardiomyopathy with a preser-

- vation of cardiac metallothionein expression / Y. Wang, S. Zhou, W. Sun, K. McClung // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 306 (11). – P. E1239-E1247.
50. Wang Y. Novel curcumin analog C66 prevents diabetic nephropathy via JNK pathway with the involvement of p300/CBP-mediated histone acetylation / [Y. Wang, Y. Wang, M. Luo et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1. – P. 34-46.
  51. Zhang C. High and fluctuating glucose levels increase the expression and secretion of interleukin-18 in mouse peritoneal macrophages / [C. Zhang, Y. Bi, G. Jin et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2015. – Vol. 12 (2). – P. 2715-2720.
  52. Zhang G. Y. Agents targeting c-Jun N-terminal kinase pathway as potential neuroprotectants / G. Y. Zhang, Q. G. Zhang // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2005. – Vol. 14 (11). – P. 1373-1383.
  53. Zhang J. Y. The role of the c-Jun N-terminal kinase signaling pathway in skin cancer / J. Y. Zhang, M. A. Selim // *Am. J. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 2, № 6. – P. 691-698.
  54. Zhao J. F. Molecular mechanism of curcumin on the suppression of cholesterol accumulation in macrophage foam cells and atherosclerosis / [J. F. Zhao, L. C. Ching, Y. C. Huang et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2012. – Vol. 6 (5). – P. 691-701.
  55. Zhong Y. Curcumin inhibits ox-LDL-induced MCP-1 expression by suppressing the p38MAPK and NF-kappaB pathways in rat vascular smooth muscle cells / Y. Zhong, T. Liu, Z. Guo // *Inflamm. Res.* – 2012. – Vol. 61 (1). – P. 61-67.
  56. Zhou Y. Y. MAPK/JNK signalling: a potential autophagy regulation pathway / [Y. Y. Zhou, Y. Li, W. Q. Jiang et al.] // *Biosci. Rep.* – 2015. – Vol. 35, № 3. – e00199.

### УДК 577.126:57.042

А. Л. Загайко, А. А. Красильникова, Ю. И. Кочубей

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ c-jun N-ТЕРМИНАЛЬНОЙ КИНАЗЫ

JNK киназы – группа стресс-активирующих киназ, которые вовлечены в процессы апоптоза, роста, развития и дифференцировки клеток. Активация киназ JNK наблюдается при развитии воспалительных процессов, нейродегенеративных заболеваний, инсулинорезистентности, диабета, онкологических заболеваний. Поэтому поиск новых ингибиторов киназ JNK является важной и актуальной проблемой. В работе рассмотрены новые синтетические ингибиторы и ингибиторы растительного происхождения. В настоящее время доказана активность по отношению к JNK таких соединений, как CP-1347, SP600125, AS601245 и CC-930. Среди веществ растительного происхождения подобная активность была подтверждена для куркумина, ресвератрола, катехинов зеленого чая и эпигаллокатехин-3-галлата.

**Ключевые слова:** JNK; CP-1347; SP600125; AS601245; CC-930; куркумин; катехины; эпигаллокатехин-3-галлат; ресвератрол

### UDC 577.126:57.042

A. L. Zagayko, O. A. Krasilnikova, Yu. I. Kochubey

#### FUTURE USE OF c-jun N-TERMINAL KINASE INHIBITORS

JNK kinase is a group of stress-activated kinases that are involved in apoptosis, growth, development and differentiation of cells. JNK kinase activation is observed in the development of inflammatory processes, neurodegenerative disorders, insulin resistance, diabetes, cancer. Therefore, the search for new inhibitors of kinases JNK is an important and urgent problem. In this article novel synthetic inhibitors and inhibitors of plant origin were explored. Currently, it is proven activity against JNK compounds such as SR-1347, SP600125, AS601245 and CC-930. Among the plant substances such activity has been shown to curcumin, resveratrol, green tea catechins and epigallocatechin-3-gallate.

**Key words:** JNK; CP-1347; SP600125; AS601245; CC-930; curcumin; catechin; epigallocatechin-3-gallate; resveratrol

Адреса для листування:  
61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.09.2016 р.