

Сигнальный путь Notch – терапевтическая мишень для регуляции репаративных процессов в сердце

К.В. Дергилев¹, Е.С. Зубкова¹, И.Б. Белоглазова¹, М.Ю. Меншиков¹, Е.В. Парфенова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Сигнальный путь Notch является универсальным регулятором клеточного гомеостаза в эмбриогенезе и поддержании целостности тканей взрослого организма. Через межклеточные взаимодействия он осуществляет контроль направления развития соседних клеток, а также определяет их способности к самообновлению, росту, выживанию, дифференцировке и апоптозу. Недавние исследования показали, что контроль регенеративных процессов в сердце также осуществляется при участии системы Notch. В сердце Notch регулирует миграцию клеток – предшественников костного мозга, стимулирует пролиферацию кардиомиоцитов, активность прогениторных клеток сердца, ограничивает степень гипертрофии кардиомиоцитов и прогрессирование фиброза, а также стимулирует неоваскулогенез. Сигнальный путь Notch можно рассматривать как весьма перспективную мишень для разработки лекарственных средств направленного действия, используемых с целью стимуляции регенеративных процессов в миокарде.

Ключевые слова: сигнальный путь Notch, регенерация, повреждение миокарда.

Notch signal pathway – therapeutic target for regulation of reparative processes in the heart

K.V. Dergilev¹, E.S. Zubkova¹, I.B. Beloglazova¹, M.Yu. Menshikov¹, E.V. Parfyonova^{1,2}

¹National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Notch signaling pathway is a universal regulator of cell fate in embryogenesis and in maintaining the cell homeostasis of adult tissue. Through local cell-cell interactions, he controls neighboring cells behavior and determines their capacity for self-renewal, growth, survival, differentiation, and apoptosis. Recent studies have shown that the control of regenerative processes in the heart is also carried out with the participation of Notch system. At the heart of Notch regulates migration bone marrow progenitors and stimulates the proliferation of cardiomyocytes, cardiac progenitor cell activity, limits cardiomyocyte hypertrophy and fibrosis progression and stimulates angiogenesis. Notch signaling pathway may be regarded as a very promising target for the development of drugs for the stimulation of regeneration in the myocardium.

Keywords: Notch signalling, regeneration, myocardial damage.

ВКМ – внеклеточный матрикс

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИФН- γ – интерферон- γ

МСК – мезенхимальные стволовые клетки

ПКС – прогениторные клетки сердца

ПЭК – прогениторные эндотелиальные клетки

ТФР- β – трансформирующий фактор роста β

ФНО- α – фактор некроза опухолей α

СТGF – фактор роста соединительной ткани

СТGF – фактор роста соединительной ткани

HGF – фактор роста гепатоцитов

LPS – липополисахарид

LPS – липополисахарид

MIP-1 α – воспалительный белок макрофагов 1 α

MIP-1 α – воспалительный белок макрофагов 1 α

Проблема регенерации сердечной мышцы привлекает внимание исследователей на протяжении многих десятков лет и особенно актуальна в последнее десятилетие. Это объясняется как высокой социальной значимостью заболеваний сердечно-сосудистой системы, лидирующих в качестве причин смертности уже на протяжении полувека, так и исчерпанием возможностей улучшения этого показателя с помощью современных методов лекарственной терапии, эндоваскулярных и хирургических методов. Известно, что сердце новорожденных млекопитающих (грызунов) в первую неделю после рождения обладает высоким регенеративным потенциалом и полностью восстанавливается после экспериментального инфаркта [1]. Однако по мере взросления этот потенциал значительно снижается и сохраняется лишь для обновления клеток сердца в течение жизни или его крайне ограниченной регенерации при небольших повреждениях. Ведущую роль в регуляции регенеративных процессов в сердце занимают межклеточные взаимодействия, которые необходимы для нормального функционирования клеток и координации их действий в составе миокарда. Сигнальный путь Notch является одним из

наиболее широко используемых природой механизмов, который контролирует межклеточные взаимодействия и определяет направление развития и дифференцировки клеток, в том числе стволовых, в онтогенезе [2]. Система Notch играет роль некоего «переключателя», который на стадии примитивного сердца определяет направление развития клеток путем уточнения и усиления функциональных различий между ними. Под контролем этой системы идет образование атриовентрикулярного канала – границы между будущими предсердиями и желудочками, формирование уплотнений эндокарда, которые являются основой для построения клапанов (трикуспидального, митрального, аортального и клапана легочной артерии) и развития трабекулярного слоя миокарда [3]. При этом мутации генов системы Notch способствуют развитию многих врожденных заболеваний сердца, включая дилатационную кардиомиопатию, синдром Алажилля, стенозирование легочной артерии, недостаточность аортального клапана, тетраду Фалло и др. [4]. Учитывая важное значения Notch-сигналинга в эмбриогенезе, мы предположили, что этот сигнальный путь может реактивироваться при повреждении и регули-

ровать регенеративные процессы на клеточном и субклеточном уровнях. Данный обзор направлен на обобщение и анализ научных данных об участии сигнального пути Notch в модуляции активности основных механизмов восстановления/регенерации миокарда (активации резидентных стволовых клеток костного мозга и сердца, воспалительной реакции, пролиферации кардиомиоцитов, ангио- и васкулогенеза), что может быть потенциально использовано с целью разработки инструментов для специфического воздействия.

Лиганды и рецепторы системы Notch

В клетках млекопитающих обнаружено четыре разных типа рецепторов Notch (Notch1, Notch2, Notch3, Notch4 [5–8]) и пять лигандов семейств Delta like и Jagged (Dll1 [9], Dll3 [10], Dll4 [11], Jagged1 [12] и Jagged2 [13]). Кроме того, описан ряд нетипичных лигандов – DNER, F3/Contactin и NB-3 [14].

Все рецепторы Notch имеют сходное строение и относятся к трансмембранным белкам I типа. Они синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме, где EGF-подобные повторы внеклеточного домена подвергаются O-гликозилрованию гликозилтрансферазой Rumi, O-фукозилрованию и далее по остаткам фукозы, при участии гликозилтрансферазы Fginge могут присоединять N-ацетилглюкозамин. Эти модификации необходимы для регуляции активности рецептора [15]. Синтезированный *de novo* рецептор Notch подвергается процессингу в аппарате Гольджи. В результате протеолитического расщепления фуриноподобной конвертазой образуется гетеродимер, состоящий из нековалентно связанных полипептидных фрагментов, которые транспортируются на клеточную поверхность. В его состав входит внеклеточный домен (NECD), состоящий из 29–36 EGF-подобных повторов, ответственных за связывание с лигандом, трех Lin-12-NOTCH (LNR) повторов и гидрофобного участка, опосредующего гетеродимеризацию рецептора. Короткий трансмембранный домен содержит сайт, служащий субстратом протеолитического расщепления γ -секретазой. Внутриклеточный домен (NICD) содержит RAM-домен [16], семь анкириновых повторов, ответственных за белок-белковые взаимодействия [17], два сигнала ядерной локализации (NLS), область активации транскрипции (TAD; отсутствует в Notch3 и -4) и участок, обогащенный остатками пролина, глутаминовой кислоты, серина, треонина (PEST). PEST расположен на C-конце полипептидной цепи и регулирует протеолитическую деградацию рецептора [18].

Описано пять канонических лигандов рецепторов Notch млекопитающих, которые, так же как и рецепторы, являются трансмембранными белками и содержат tandemные EGF-подобные повторы (от 5 до 16). Они делятся на два класса по принципу наличия обогащенных цистеином (CR)

повторов вблизи трансмембранного домена. К первому классу относятся лиганды, лишенные CR-повторов, так называемые Delta-подобные лиганды – DLL1, DLL3 и DLL4, ко второму классу – Serrate (Jagged)-подобных лигандов – относятся Jagged-1 и Jagged-2 [14]. Общей чертой всех канонических лигандов является наличие DSL-домена (Delta/Serrate/LAG-2). Структурно DSL-домен содержит двухцепочечный антипараллельный β -лист и поэтому близок к EGF-подобным доменам, однако обладает уникальной пространственной укладкой дисульфидных связей. Если в EGF-подобном домене цистеиновые остатки соединены в следующем порядке: C1–C3, C2–C4, C5–C6, то в DSL они соединены в последовательности C1–C2, C3–C4, C5–C6 [19]. DSL-домен важен для взаимодействия с рецептором; кроме того, показано, что вспомогательную роль в связывании с рецептором играет консервативный мотив DOS (Delta/OSM-11-подобный домен). Этот мотив был идентифицирован внутри первых двух EGF-подобных повторов после DSL [14]. В то же время известно, что DLL3 и DLL4 не содержат DOS-мотив; это позволяет предположить, что для полноценной активации сигнального пути Notch для этих лигандов необходимо взаимодействие с DOS-содержащими неканоническими лигандами [20].

На сегодняшний день описано множество неканонических лигандов. Условно их можно разделить на трансмембранные (DLK-1, DLK-2, DNER), лиганды с GPI-якорем (F3/contactin1 и NB-3/contactin6) и белки внеклеточного матрикса [MAGP-1, MAGP-2, CCN3/NOV, EGFL7, тромбоспондин 2 (TSP2), а также YB-1]. Учитывая тот факт, что многие из неканонических лигандов имеют отношение к белкам внеклеточного матрикса (ВКМ), В. LaFoya и соавт. предположили, что ВКМ регулирует Notch-сигналинг на нескольких уровнях, включая прямое взаимодействие между ВКМ и Notch-рецепторами/лигандами и транскрипционный контроль Notch-рецепторов/лигандов через активацию матриксом других сигнальных путей, в частности, интегринов и рилина [21].

Одной из принципиальных особенностей сигнального пути Notch является то, что большинство лигандов могут взаимодействовать с рецепторами в цис- и транс-положениях, когда лиганд и рецептор расположены на одной или разных клетках, соответственно. Цис-взаимодействие является ингибирующим и делает рецептор невосприимчивым к активирующим транс-взаимодействиям. [22]. D. Sprinzak и соавт. выявили различие между сигналингом от Notch-рецептора при транс- и цис-взаимодействии с лигандом Delta. Реакция на транс-Delta градуирована, а реакция на цис-Delta демонстрирует резкий ответ по типу «выключателя» при достижении фиксированного порога, независимо от транс-Delta [23]. Цис-взаимодействие создает чувствительный переключатель между взаимоисключающими сигнальными состояниями: состояние «отправки сигнала» – больше лиганда, чем рецептора, и «принимаящим» состоянием – больше рецептора. Таким образом, динамическая конкуренция между цис- и транс-взаимодействиями может обуславливать решение, какая из двух клеток станет отправляющей сигнал, а какая – принимающей [22]. Ранее эту асимметрию объясняли исключительно механизмом обратной связи, посредством которого активация Notch подавляет экспрессию лиганда

Сведения об авторах:

Зубкова Екатерина Сергеевна – н.с. лаб. ангиогенеза НМИЦ кардиологии

Белоглазова Ирина Борисовна – к.б.н., с.н.с. лаб. ангиогенеза НМИЦ кардиологии

Меньшиков Михаил Юрьевич – к.б.н., в.н.с. лаб. ангиогенеза НМИЦ кардиологии

Парфенова Елена Викторовна – д.м.н., проф., директор Института экспериментальной кардиологии НМИЦ кардиологии, руководитель лаб. постгеномных технологий в медицине фак-та фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Контактная информация:

Дергилев Константин Владимирович – к.м.н., в.н.с. лаб. ангиогенеза НМИЦ кардиологии; тел.: +7(916)659-39-40; e-mail: doctorkote@gmail.com

на уровне транскрипции [14]. Интересно отметить, что некоторые неканонические лиганды Notch, такие как, например, MAGP-1, MAGP-2, CCN3/NOV, YB-1, являются цис-активаторами [14].

Другим принципиальным отличием сигнального пути Notch от большинства других путей является отсутствие амплификации сигнала, поскольку одна молекула лиганда связывается с одной молекулой рецептора, которая сразу после связывания с лигандом разрушается [24].

Активация сигнального пути Notch

Ключевым моментом в активации Notch является связывание рецептора на поверхности клетки с лигандом, которое вызывает два последовательных протеолитических расщепления (см. рисунок на цветной вклейке). Первый процессинг рецептора осуществляется во внеклеточном домене металлопротеиназами TACE и ADAM 10 [25, 26]. Непосредственно после внеклеточного протеолиза следует ферментативное расщепление трансмембранного домена рецептора Notch с помощью γ -секретазы [27], приводящее к высвобождению цитоплазматического домена активированного рецептора (NICD). NICD быстро транспортируется в ядро, где с помощью домена RAM взаимодействует с транскрипционным комплексом CSL. Взаимодействие NICD с CSL вызывает изменение его свойств, превращая его из транскрипционного супрессора в транскрипционный активатор. Происходит изменение конформации комплекса CSL, привлечение транскрипционных белков-коактиваторов MAM-L (Mastermind-like) [28] и гистоновых ацетилаз (CBP/p300) [29], в результате чего активируется экспрессия эффекторных генов семейства HES и родственных ему *HERP/Heu/HRT* [30].

Помимо вышеописанного классического пути передачи информации от рецептора Notch существуют альтернативные пути реализации сигнала [31]. Так, например, Delta-3-лиганд (DLL3) не может индуцировать классический путь сигнализации от Notch1-рецептора [32], что делает ее уникальной среди семейства лигандов Delta like. DLL3 способен взаимодействовать с рецептором Notch1 только при условии, когда оба белка экспрессируются в одной и той же клетке, что ведет к ингибированию сигнализации и деградации рецептора [32]. В работе профессора S.F. Lee и соавт. было показано, что Mn-зависимая митохондриальная пептидаза (MPEP), регулирующая импорт белков гомеостаза железа в митохондрии, способна селективно осуществлять протеолиз белка NICD, влияя на его активности и, как следствие, на жизнеспособность клеток [33].

Описан также неканонический сигнальный путь Notch, в регуляции которого важную роль играет эндоцитоз. Примечательно, что эндоцитарный перенос связан не только с лиганд-зависимой сигнализацией: в эндоцитарных компартментах рецептор может при определенных обстоятельствах активироваться лиганд-независимым образом [15]. Неканонический путь не зависит от CSL, вместо этого взаимодействует с сигнальными путями, опосредуемыми PI3K, mTORC2, Akt, Wnt, NF- κ B, YY1 или HIF-1 α на цитоплазматическом или ядерном уровне [34].

Сигнальный путь Notch в мобилизации стволовых и прогениторных клеток костного мозга

Одним из важных этапов восстановительных процессов, возникающих при остром повреждении (инфаркте миокарда – ИМ), является направленная миграция ство-

ловых/прогениторных клеток костного мозга в зону повреждения. В основе «хоуминга» лежит мобилизация стволовых клеток, которая осуществляется в результате активации поверхностных клеточных рецепторов стимулами из поврежденной ткани – цитокинами, хемокинами и факторами роста, секретлируемыми ее клетками [35]. Сигнальный путь Notch вовлечен в регуляцию миграции стволовых/прогениторных клеток из костного мозга. Известно, что экспрессия рецептора Notch1 резко возрастает и в костном мозге, и в миокарде после острого ишемического повреждения. Для изучения роли Notch-сигналинга в мобилизации клеток костного мозга в поврежденный миокард ученые использовали гетерозиготных мышей, нокаутированных по гену *Notch1* [36] (Notch1+/- мыши), поскольку гомозиготные мыши с нокаутом по гену *Notch1* погибают в процессе эмбрионального развития [11, 37]. При моделировании ИМ было установлено, что, несмотря на сходные показатели выживаемости, у Notch1+/- мышей размер постинфарктного рубца был значительно больше, а показатели сократительной способности миокарда хуже по сравнению с животными дикого типа. Трансплантация клеток костного мозга от Notch1+/- животных мышам дикого типа (WT-мышь) существенно снижала функциональные показатели сократимости и неоваскуляризацию миокарда после повреждения [38]. Напротив, трансплантация клеток костного мозга от WT-мышей в организм Notch1+/- мышей способствовала уменьшению повреждения миокарда. Для исследования роли Notch1 в хоуминге клеток костного мозга и их участия в репаративных процессах в поврежденном миокарде были использованы клетки от WT и Notch1+/- мышей, меченные зеленым флюоресцентным белком (GFP+), которые трансплантировали WT-мышам. Установлено, что после трансплантации GFP+ клеток от Notch1+/- мышей их количество в перинфарктной зоне было значительно меньше, чем при трансплантации GFP+ клеток от WT-мышей. Более того, трансплантированные GFP+ клетки от WT-мышей обладали большей способностью к пролиферации и сниженным уровнем апоптоза *in vivo* в сравнении с GFP+ клетками от Notch1+/- мышей. Иммунотипирование выделенных из миокарда GFP+ клеток позволило установить, что основной популяцией клеток костного мозга, мигрирующих и интегрирующихся в миокард после повреждения, являются CD105(+)/Sca1(+)/CD34(-)/CD45(-)-kit(-)/CD4(-) мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [39]. Влияние сигнального пути Notch на функции МСК было подтверждено в нескольких исследованиях. Гиперактивация Notch в МСК, трансплантированных в поврежденный миокард, повышала их регенеративные свойства, а подавление Notch1 оказывало противоположные эффекты [40]. Наиболее вероятным механизмом индукции хоуминга МСК костного мозга при участии Notch1 является активация SDF-1/CXCR4- и G-CSF/CSF3R-сигнальных путей [40, 41]. Однако на этот счет существуют довольно противоречивые данные: в одной работе активация рецептора Notch1 сопровождалась повышением экспрессии CXCR4 в клетках костного мозга [42], в другой были получены противоположные результаты: повышение экспрессии CXCR4 вызвалось подавлением сигнального пути Notch [43]. Другим возможным механизмом действия МСК костного мозга может быть предотвращение массивной гибели кардиомиоцитов после ИМ [44, 45]. Эксперименты *in vitro* показали, что МСК костного мозга, экспрессирующие лиганд Jagged1 на поверхности, способны активировать деление и выживаемость неонатальных кардиомиоцитов за счет активации Notch1/Jagged1-сигналинга и паракринных механизмов [46].

Имеющиеся данные, несомненно, указывают на важную роль сигнального пути Notch в восстановлении сердечной мышцы после повреждения за счет регуляции хоуминга МСК костного мозга, хотя детальный механизм этой регуляции, в частности, связь с системой SDF–CXCR4, нуждается в дальнейшем изучении.

Notch-сигналинг в регуляции воспалительного ответа

Воспаление миокарда в ответ на повреждение является важнейшим элементом процесса репарации сердца после повреждения. Предполагается, что система Notch участвует в регуляции иммунного ответа клеток воспаления и резорбции дебриса в зоне некроза. В основе этого механизма лежит способность Notch-сигналинга контролировать активацию и дифференцировку клеток иммунной системы. Многочисленные исследования подтверждают участие Notch в гомеостазе Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+), В-лимфоцитов, естественных киллеров (NK cells) и дендритных клеток [47, 48]. Блокада Notch-сигналинга с помощью ингибитора γ -секретазы оказывает иммуносупрессивное действие, проявляющееся уменьшением инфильтрации поврежденных тканей Т-лимфоцитами и их пролиферативной способности [49]. Другой мишенью действия системы Notch являются макрофаги, формирующие центральное звено иммунного ответа. После ИМ моноциты аккумулируются в зоне повреждения, где трансформируются в поляризованные макрофаги M1- и M2-типов. Макрофаги M1 активируются под действием интерферона- γ (ИФН- γ), фактора некроза опухолей α (ФНО- α), и бактериальных липополисахаридов (LPS) [50–52] и продуцируют большое количество активных провоспалительных цитокинов: интерлейкина 6 (ИЛ-6), ФНО- α , ИЛ-12, ИЛ-1, воспалительного белка макрофагов 1 α (MIP-1 α) и активных форм кислорода. Хотя M1-макрофаги необходимы для нормальных механизмов защиты ткани во время острого повреждения, их способность усиливать воспалительные реакции может усугублять течение патологического процесса. M2-макрофаги, активизирующиеся ИЛ-4 и ИЛ-13, являются противовоспалительными и способствуют процессу ранозаживления и репарации, в том числе за счет секреции ИЛ-10, ИЛ-1 и аргиназы-1 [51, 53, 54]. Показано, что ко-культивирование макрофагов с DLL1+ МСК линии OP9 и стимуляция LPS вызывает активацию Notch-сигналинга и формирование M1-фенотипа, в то время как блокада передачи сигналов Notch (с помощью ингибитора γ -секретазы) способствует M2-поляризации даже в присутствии таких индукторов M1-фенотипа, как LPS и ФНО- α , что указывает на модулирующую роль Notch-сигналинга в поляризации макрофагов [55]. Недавно установлено, что воспалительный ответ распространяется и усиливается посредством активации Notch1-рецептора в макрофагах, что способствует их поляризации в M1-фенотип [56]. Так при культивировании в воспалительных условиях на поверхности моноцитарных клеток линии THP-1 повышается экспрессия Notch1-рецептора, они преимущественно дифференцируются в направлении M1-макрофагов. Добавление ингибитора Notch-сигналинга (DAPT) снижало способность макрофагов к формированию M1-фенотипа и экспрессию Notch1-рецептора на поверхности макрофагов. В целом, представленные данные указывают, что Notch-сигналинг может служить регулятором воспалительного ответа в зоне повреждения, преимущественно за счет модуляции M1/M2-фенотипа клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

Роль Notch-сигналинга в защите кардиомиоцитов от ишемического повреждения

Исследования последних лет показывают, что во взрослом сердце присутствует небольшой пул кардиомиоцитов, способных вступать в клеточный цикл, что обеспечивает постоянное обновление кардиомиоцитов в течение жизни и крайне ограниченную регенерацию миокарда после повреждения [57]. Оказалось, что дедифференцировка и вступление в клеточный цикл зрелых кардиомиоцитов возникают исключительно в условиях выраженной активации сигнального пути Notch, а при наступлении терминальной дифференцировки его активность резко снижается [58]. При этом амплитуда и длительность Notch-сигнализации напрямую зависят от ацетилирования эффекторного домена рецептора – NiCD [59]. Обнаружено, что внутриклеточный домен Notch1 ацетилирован в неонатальных кардиомиоцитах крысы, что значительно повышает его стабильность, транскрипционную активность и способствует пролиферации этого типа клеток. По мере культивирования *in vitro* активность Notch падает, что совпадает с остановкой деления кардиомиоцитов. Показано, что реактивация этого сигнального пути может происходить во взрослом сердце при повреждении, и эта система обеспечивает защиту кардиомиоцитов от ишемического повреждения путем регуляции Akt–mTOR–Stat3 сигнального каскада [60, 61], а также ограничивает развитие их гипертрофии [62, 63]. Реактивация Notch-сигналинга при ишемическом повреждении может регулироваться гипоксией, которая усиливает передачу сигналов Notch от соседних клеток путем индукции экспрессии в них лигандов Notch [64, 65] и/или активации транскрипции соответствующих генов-мишеней [66]. Биохимический механизм, с помощью которого гипоксия активирует путь передачи сигналов Notch, включает взаимодействие HIF1- α с цитоплазматическим доменом Notch-рецептора (NICD), приводящее к его стабилизации, и их совместное (NICD и HIF1- α) взаимодействие с промотерными областями генов-эффекторов [66].

Сигнальная система Notch выступает в качестве регулятора уровня оксидативного стресса в различных тканях [67, 68]. Окислительный стресс в тканях лежит в основе многих патологических процессов, таких как ишемическое/реперфузионное повреждение сердца, воспаление, хроническая сердечная недостаточность и др. Было обнаружено, что подавление Notch1-рецептора (интрамиокардиальные инъекции Notch1 siRNA) при моделировании ишемии/реперфузии вызывает развитие тяжелого реперфузионного синдрома, проявляющегося усилением повреждения миокарда после возобновления кровотока по коронарным сосудам [69]. В основе этого процесса лежит увеличение экспрессии индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и gp(91phox), повышение образования метаболитов NO и супероксида, а также высокотоксичного пероксинитрита, которые контролируются сигналами Notch.

Наряду с гипоксией активация Notch может вызывать фактор роста гепатоцитов (HGF), уровень которого повышен в крови и тканях пациентов с острым ИМ и страдающих постинфарктной хронической сердечной недостаточностью и метаболическими расстройствами [70, 71]. Увеличение продукции HGF в зоне повреждения миокарда и его взаимодействие с рецептором c-Met, экспрессированным на поверхности кардиомиоцитов, приводят к активации Notch1 и увеличению фосфорилирования белка Akt, что подавляет апоптоз кардиомиоцитов [62, 72]. Эти результаты подтвердились и при гиперэкспрессии NiCD

в мышечных кардиомиоцитах, которая способствовала их вступлению в клеточный цикл и подавлению апоптоза *in vivo* после индукции инфаркта миокарда [63]. При гемодинамической перегрузке сердца (экспериментальная модель почечной гипертензии «One kidney – one clip») подавление Notch-сигналинга способствовало повышению уровня апоптоза кардиомиоцитов [67]. Кроме того, в кардиомиоцитах, культивируемых в условиях гипоксии, активация Notch1 индуцировала экспрессию антиапоптотических генов [68], а ингибирование Notch-сигналинга вызвало повышение их апоптоза [67]. В первую неделю после ИМ в кардиомиоцитах перинфарктной области детектируется экспрессия NICD, свидетельствующая об активации Notch-сигналинга, которая сопряжена с кратковременной активацией пролиферации, о чем свидетельствует появление Ki67-положительных кардиомиоцитов. Однако количество кардиомиоцитов, окрашивающихся на маркер митоза фосфо-Hist3, было значительно меньше, чем Ki67-положительных кардиомиоцитов. Это свидетельствует о том, что активация Notch вызывает неполную прогрессию клеточного цикла, приводящую к его остановке в G2/M-фазе [73]. Возможно, активация Notch-сигналинга носит кратковременный характер, необходимый для поддержания выживаемости кардиомиоцитов, но недостаточный для их вступления в полноценный клеточный цикл.

Notch-сигналинг в регуляции функций резидентных прогениторных клеток сердца

Помимо ограниченной пролиферативной способности новые кардиомиоциты в поврежденном сердце могут образовываться путем дифференцировки резидентных прогениторных клеток сердца (ПКС), которые были впервые выделены из сердца крысы группой американских ученых под руководством профессора P. Anversa [74]. Эти клетки, характеризующиеся экспрессией рецептора *c-kit* к фактору стволовых клеток, экспрессией транскрипционного фактора MEF2C и отсутствием экспрессии гематопоэтических маркеров, были способны к самообновлению, образованию клонов из одной клетки и дифференцировке в эндотелиальные, гладкомышечные клетки и кардиомиоциты *in vitro* и *in vivo* [74–77]. Позднее такие же клетки обнаружили в миокарде мыши [78, 79], собаки [80], свиньи [81] и человека [82, 83]. В многочисленных исследованиях, проведенных на животных с экспериментальными моделями ИМ и постинфарктной сердечной недостаточности, были получены убедительные доказательства участия ПКС в регенерации миокарда путем образования новых кардиомиоцитов и клеток сосудов и поддержания сократительной функции сердца [74, 83–85]. При исследовании роли сигнального пути Notch в регуляции функции ПКС было показано, что в миокарде животных на поверхности ПКС присутствует преимущественно рецептор Notch 1-го типа [58, 86]. Активация этого сигнального пути происходит при взаимодействии Notch1+ ПКС с кардиомиоцитами, экспрессирующими лиганд Jagged1, что вызывает повышение пролиферации ПКС и индуцирует в них экспрессию Nkx2.5 – транскрипционного фактора, регулирующего дифференцировку в кардиомиоцитарном направлении [87]. Установлено, что усиление экспрессии Nkx2.5 происходит в результате взаимодействия с его промотерной областью комплекса NiCD/RBPJK. При подавлении Notch-сигналинга в неонатальном сердце мыши ингибиторами γ -секретазы происходит резкое снижение количества ПКС, подавление пролиферации и окончательной

дифференцировки новообразованных кардиомиоцитов, что неминуемо приводит к развитию тяжелой дилатационной кардиомиопатии [58]. Кроме того, нарушение процессов образования новых кардиомиоцитов в результате подавления Notch-сигналинга сочетается с прогрессированием гипертрофии кардиомиоцитов, что ведет к структурным нарушениям анатомии формирующегося сердца неонатальных мышей. Подавление кардиомиогенеза после внутривенного введения ингибиторов γ -секретазы было получено и на модели экспериментального ИМ у взрослых мышей [87].

Таким образом, сигнальный путь Notch участвует в регуляции как пролиферации, так и дифференцировки ПКС [86]. Вероятно, такая форма регуляции важна не только для поддержания клеточного гомеостаза, но и для репарации при патологических состояниях.

Notch-сигналинг в регуляции васкулогенеза

Неоваскулогенез — процесс образования кровеносных сосудов *de novo*, является обязательным этапом восстановления сердца после повреждения. Ведущую роль в неоваскулогенезе играют прогениторные эндотелиальные клетки (ПЭК) периферической крови и костного мозга, которые мигрируют под действием цитокинов, продуцируемых в зоне ишемии. Приходя по механизму хоуминга в ишемизированную ткань, ПЭК включаются в образующиеся по механизму ангиогенеза новые сосудистые отростки, способствуя неоваскуляризации ткани и уменьшению ишемии. Считается, что, так же как в эмбриогенезе, ПЭК, приходя в ткань, могут формировать скопления, которые в дальнейшем становятся основой для образования примитивной сосудистой сети. Многие ученые сходятся во мнении, что сигнальный путь Notch тесно связан с другими сигнальными путями (VEGF, PDGF, Wnt и др.), участвующими в построении сосудистой сети после ишемического повреждения [88–90]. На поверхности эндотелиальных клеток постоянно экспрессируются рецепторы (Notch1, Notch4) и лиганды (Jagged1, DLL4) системы Notch [91]. В раннем эмбриогенезе передача сигналов Notch модулирует миграцию ангиобластов от латеральной мезодермы в направлении дорсальной аорты, вызывая образование первичных клеточных кластеров – будущих зачатков кровеносных сосудов. На более поздних стадиях передача сигналов Notch определяет эндотелиальную спецификацию первичных ангиобластов и формирование коронарных артерий [92, 93]. Показано, что передача сигналов Notch путем взаимодействия с лигандом Jagged1 в костном мозге является необходимым условием для развития и дифференцировки ПЭК [94]. Инактивация Jagged1 приводит к подавлению Notch-сигналинга и торможению постнатального васкулогенеза в связи с нарушением пролиферации, выживания, дифференциации и мобилизации из костного мозга ПЭК. ПЭК костного мозга Jagged1–/– мышей демонстрировали сниженную способность к неоваскуляризации в сравнении с ПЭК мышей дикого типа [94]. Одним из возможных механизмов, с помощью которых Notch регулирует функции ПЭК, является регуляция экспрессии рецептора CXCR4, который определяет способность к мобилизации этих клеток в зону ишемического повреждения [95]. В то же время есть работы, показывающие, что влияние Notch-сигналинга на функции ПЭК *in vivo*, скорее всего, опосредуется через регуляцию их паракриной активности, а не процессом миграции и дифференцировки в эндотелиальные клетки [96].

Notch-сигналинг в регуляции ангиогенеза

Другим механизмом повышения васкуляризации поврежденного миокарда является ангиогенез – активация роста и ветвления ранее сформированных сосудов. В этом процессе Notch инициирует появление и стабилизацию новых сосудистых отростков из предсуществующих сосудов. Формирование новых сосудистых отростков определяется скоординированной работой клеток сосуда: происходит частичная «разборка» стенки, часть клеток эндотелия начинают мигрировать в окружающую ткань и формировать первичные капиллярноподобные структуры, в то время как другие сохраняют свое расположение. Оказалось, что выбор направления роста первичной трубчатой структуры из инициирующих эндотелиальных клеток (tip cells) определяется не только градиентом VEGF A [96, 97], но и взаимодействием между рецепторами Notch и лигандами на поверхности эндотелиальных клеток [92, 98]. Так, например, формирование комплекса Notch1–DLL4 подавляет ветвление сосудов за счет уменьшения чувствительности к VEGF и снижения экспрессии рецепторов его рецепторов, а Jagged1 – оказывает противоположные эффекты. Подавление Notch-сигналинга путем обработки ингибитором γ -секретазы или делецией гена *DLL4* вызывали образование множества tip cells в разных участках сосуда и формирование избыточного количества сосудистых ответвлений [96, 99–101]. Эти эффекты были связаны с регуляцией активности MAPK/PI3K/Akt сигнального пути под действием системы Notch [102].

Кроме того, регуляция ангиогенеза может осуществляться за счет кумулятивного эффекта Notch и других сигнальных систем, таких как uPA/uPAR, Wnt, Sonic Hedgehog и др. [88–90]. Например, подавление Notch1-рецептора вызывает значительное снижение экспрессии урокиназы и урокиназного рецептора [103], которые играют ключевую роль в формировании сосудов при ишемии и воспалении [104], регулируя направленную миграцию клеток сосудистой стенки, моноцитов/макрофагов и ЭПК [105, 106]. Запускаемый урокиназой каскад протеолитических реакций, включающих локальное образование плазмина и активацию матриксных металлопротеиназ, способствует разрушению внеклеточного матрикса на пути формирования новых сосудистых отростков, активацию факторов роста (VEGF и про-HGF) и высвобождение факторов роста, секвестрированных в матриксе (bFGF, IGF и TGF- β) [107, 108].

Notch-сигналинг в формировании рубцовой ткани

Постинфарктные изменения сердца принято обозначать термином «ремоделирование», которое представляет собой совокупность его структурных и геометрических изменений, ассоциированных с воспалительной реакцией и последующим образованием соединительнотканного рубца на месте гибели кардиомиоцитов. Степень ремоделирования сердца считается основным фактором, определяющим развитие постинфарктной сердечной недостаточности. Замещение погибших кардиомиоцитов фиброзной тканью является обязательным этапом репарации миокарда, способствующим сохранению его структурной целостности и предотвращению разрывов. Однако постинфарктный фиброз не только оказывает негативное воздействие на процессы сокращения/расслабления миокарда, но и нарушает проведение электрических импульсов, что неизбежно приводит к нарушению функциональных показателей работы сердца. Недавние исследования показали, что

Notch-сигналинг участвует в формировании и прогрессировании фиброза путем активации транскрипции гладкомышечного альфа-актина (α -SMA) и дифференцировки фибробластов в миофибробласты через TGF- β –Smad3 сигнальный каскад [109]. Подавление Notch-сигналинга [110] с помощью ингибитора γ -секретазы уменьшало продукцию профибротических факторов, таких как ИЛ-4, ИЛ-6, трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β), фактора роста соединительной ткани (СТGF) и ИФН- γ , а также снижало количество миофибробластов и площадь постинфарктного фиброза [3].

Перспективы разработки лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на сигнальный путь Notch

В соответствии с вышеизложенным, сигнальный путь Notch участвует в регуляции основных звеньев репаративного процесса в миокарде. Активация этого сигнального пути способствует инициации кардиопротективной программы защиты сердца при многих патологических состояниях, включая алкогольную кардиомиопатию [111], ИМ [112], гипертрофию [40] и повреждения в результате ишемии-реперфузии [69]. Такие многообещающие результаты явились стимулом для разработки способов активации и контроля Notch-сигналинга *in vitro* и *in vivo*. Среди основных направлений исследований в этой области можно выделить активацию сигнального пути Notch с помощью рекомбинантных лигандов, действия специфических активирующих антител, воздействия на внутриклеточные сигнальные механизмы, а также применение методов генной инженерии.

Ярким примером успешного использования такого научного подхода является применение рекомбинантных лигандов системы Notch для контроля развития фиброза миокарда, который определяет прогноз у пациентов с различными заболеваниями сердца. Хорошо известно, что появление миофибробластов и ранняя активация профибротических сигнальных путей происходят на самых ранних этапах, еще до наступления выраженного ремоделирования левого желудочка и до появления клинических признаков сердечной недостаточности. В этой ситуации неканонический лиганд Dlk1 демонстрирует подавление дифференцировки сердечных фибробластов в направлении миофибробластов и миокардиального фиброза через miR-370/TGF β -R2 сигнальный механизм [113]. Аналогичные результаты были получены после интрамиокардиального введения Jagged1+ гидрогеля, активирующего Notch-сигналинг в клетках миокарда [114]. У таких животных после ИМ наблюдалось значительное уменьшение размеров рубцовой ткани, активация ее васкуляризации за счет пролиферации зрелых эндотелиальных клеток и клеток-предшественников и улучшение систолической функции левого желудочка. Другим важным направлением исследований в этой области является таргетное воздействие на пул резидентных ПКС, которые участвуют в поддержании клеточного гомеостаза сердца в норме и при повреждении [76]. В наших исследованиях [86] и работах других научных групп [115, 116] было показано, что активация сигнального пути Notch за счет гиперэкспрессии NiCD в ПКС способно индуцировать их дифференцировку в васкулогенном направлении, что является важным этапом для предтрансплантационной подготовки клеток, повышения их терапевтического потенциала и васкуляризации миокарда в целом. Дополнительным инструментом для модуляции активности сигнального пути Notch могут служить моноклональные антитела, которые при связывании с рецептором

вызывают его активацию [117]. Ряд зарубежных компаний (OncoMed Pharmaceuticals Inc., Regeneron Pharmaceuticals Inc.) имеют в своем арсенале моноклональные антитела к рецепторам и лигандам системы Notch, которые могут быть потенциально использованы для лечения ишемии миокарда. Определенный интерес вызывает воздействие на сигнальный каскад, запускаемый при активации рецептора Notch. Продемонстрировано, что Gremlin2, который относится к семейству лигандов ТФР- β и является антагонистом костных морфогенных белков (BMP), способен активировать сигнальный путь Jagged1–Notch1, регулируя баланс внутриклеточных регуляторных белков Smad1/5 и Smad2/3, тем самым инициируя дифференцировку ПКС [118].

При разработке средств потенциального воздействия на сигнальный путь Notch нельзя не отметить революционные возможности систем CRISPR–Cas, применяемых для редактирования генома. В целом, большинство врожденных патологий сердца сопряжены с мутациями в генах, кодирующих компоненты сигнального пути Notch [119], которые потенциально могут быть устранены при помощи этой системы. Стратегия работы CRISPR-технологии заключается в осуществлении двухцепочечного разрыва в определенном участке ДНК, детерминированного последовательностью спейсера sgРНК. Для исправления «нарушенного» гена в клетку вносят молекулу ДНК с правильной последовательностью и фланкирующими участками, соответствующими последовательностям ДНК, окружающим место разрыва. Эта молекула ДНК служит матрицей для репарации по механизму гомологичной рекомбинации. Такие уникальные возможности систем CRISPR–Cas в ближайшем будущем могут привести к созданию новых методов терапии наследственных заболеваний сердца, связанных с мутациями в генах системы Notch (синдромы Алажиля, Хайду–Чейни, Адамса–Оливера и др.).

Несмотря на то что большинство этих работ выполнено на животных, они позволяют осознать огромные возможности, которые заключены в воздействиях на систему Notch, и могут быть основой для создания перспективных лекарственных средств для лечения кардиологических заболеваний.

Заключение

Сигнальный путь Notch является важнейшей системой, регулирующей процессы обновления и репарации/регенерации сердца. Его активация после ИМ способствует уменьшению апоптоза кардиомиоцитов, улучшает систолическую функцию сердца, активизирует резидентные прогениторные клетки сердца и способствует его неоваскуляризации. Эти эффекты создают основу развития новой парадигмы регенерации миокарда, которая охватывает не только широкий круг взаимодействий основных типов клеток миокарда (кардиомиоцитов, клеток воспаления, стромальных клеток, ПКС и клеток костного мозга), но и регуляцию их миграции, пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Принимая во внимание имеющиеся сегодня данные о роли сигнального пути Notch в регуляции восстановительных процессов в сердце, можно утверждать, что модуляция активности этого сигнального пути может служить «ключом» к активации эндогенного регенеративного потенциала сердца. Однако не стоит забывать, что вмешательство в механизмы межклеточной сигнализации, которые специфичны для каждого типа ткани, требует особой осторожности. Активация сигнального пути Notch сопряжена с изменением активности ключевых регуляторов деления и клеточной гибели (Akt, p53, mTOR, NF- κ B и др.) и может быть связана с прогрессированием и распространением злокачественных новообразований, таких как рак шейки матки, молочной железы, яичников, аденокарциномы простаты, немелкоклеточного рака легкого и многих других. При разработке терапевтических средств для «управления» сигналами Notch необходимо делать акцент на сугубо таргетное воздействие, направленное не только на конкретную ткань, в данном случае на миокард, но и на определенный тип клеток этой ткани, так как одинаковое воздействие на кардиомиоциты и фибробласты может иметь различные последствия для всего процесса репарации. Учитывая огромное количество точек приложения данного сигнального пути, переход к клиническим испытаниям направленных на него лекарственных средств диктует необходимость еще более углубленного изучения каждого из звеньев Notch-сигнализации и их влияния на организм в целом.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-015-00438 (регуляция эпителиально-мезенхимального перехода и фиброза).

Финансовая поддержка. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №17-15-01368 и гранта РФФИ 18-015-00438 (регуляция эпителиально-мезенхимального перехода и фиброза).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

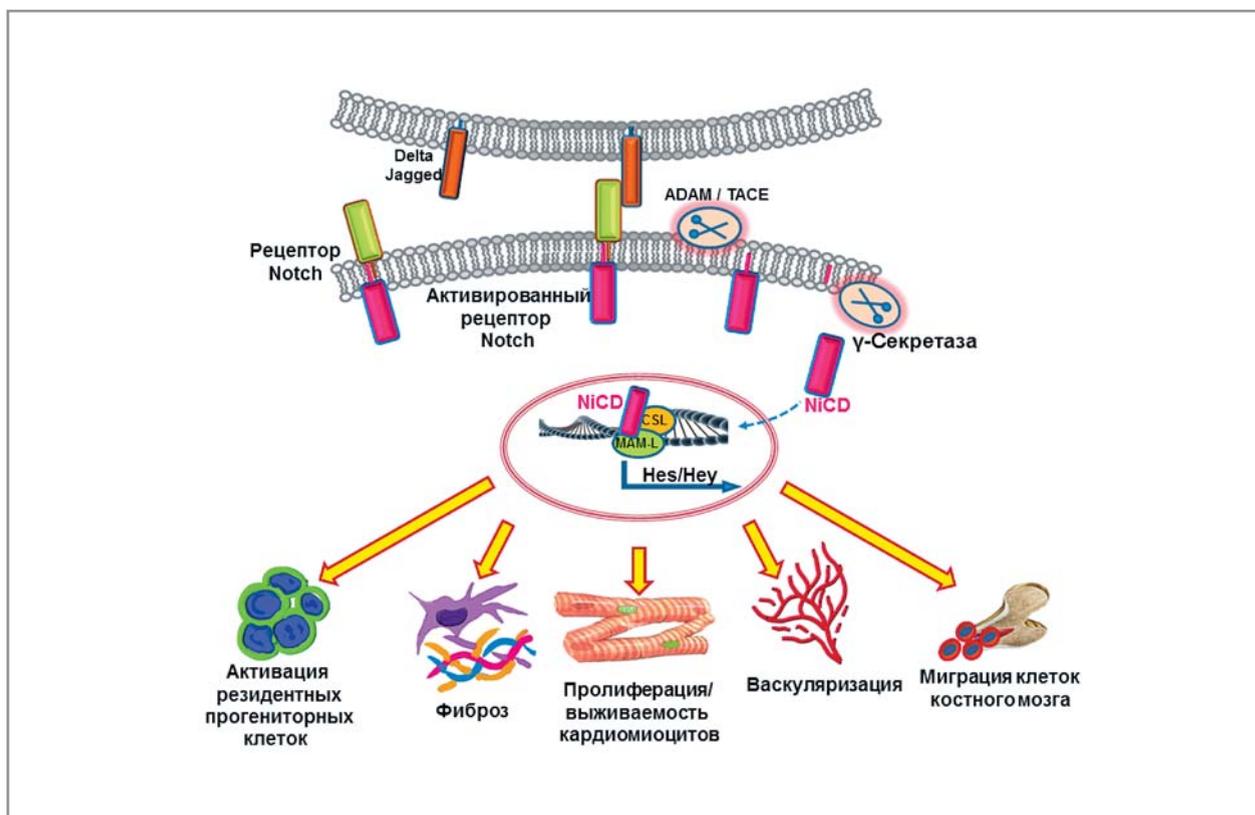
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, Johnson BA, Grinsfelder D, Canseco D, Mammen PP, Rothenmel BA, Olson EN, Sadek HA. Regulation of neonatal and adult mammalian heart regeneration by the miR-15 family. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;110(1):187-92. doi: 10.1073/pnas.1208863110
- De la Pompa JL, Epstein JA. Coordinating tissue interactions: Notch signaling in cardiac development and disease. *Dev Cell*. 2012;22(2):244-54. doi: 10.1016/j.devcel.2012.01.014
- Luxán G, D'Amato G, MacGrogan D, de la Pompa JL. Endocardial Notch Signaling in Cardiac Development and Disease. *Circ Res*. 2016;118(1):1-18. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305350
- High FA, Epstein JA. The multifaceted role of Notch in cardiac development and disease. *Nat Rev Genet*. 2008;9(1):49-61. doi: 10.1038/nrg2279
- Weinmaster G, Roberts VJ, Lemke G. Notch2: a second mammalian Notch gene. *Development*. 1992;116(4):931-41.
- Del Amo FF, Smith DE, Swiatek PJ, Gendron-Maguire M, Greenspan RJ, McMahon AP, Gridley T. Expression pattern of Notch, a mouse homolog of Drosophila Notch, suggests an important role in early postimplantation mouse development. *Development*. 1992;115:737-44.
- Lardelli M, Dahlstrand J, Lendahl U. The novel Notch homologue mouse Notch3 lacks specific epidermal growth factor repeats and is expressed in proliferating neuroepithelium. *Mech Dev*. 1994;46(2):123-36.
- Uyttendaele H, Marazzi G, Wu G, Yan Q, Sassoon D, Kitajewski J. Notch4/int-3, a mammary proto oncogene, is an endothelial cell-specific mammalian Notch gene. *Development*. 1996;122(7):2251-9.
- Bettenhausen B, Hrabe de Angelis M, Simon D, Guenet D, Gossler A. Transient and restricted expression during mouse embryogenesis of Dll1, a murine gene closely related to Drosophila delta. *Development*. 1995;121(8):2407-18.
- Dunwoodie SL, Henrique D, Harrison SM, Bedington RS. Mouse Dll3: a novel divergent Delta gene which may complement the function of other Delta homologues during early pattern formation in the mouse embryo. *Development*. 1997;124(16):3065-76.
- Krebs LT, Xue Y, Norton CR, Shutter JR, Maguire M, Sundberg JP, Gallahan D, Closson V, Kitajewski J, Callahan R, Smith GH, Stark KL,

- Gridley T. Notch signaling is essential for vascular morphogenesis in mice. *Genes Dev.* 2000;14:1343-52. doi: 10.1101/gad.14.11.1343
12. Lindsell CE, Shawber CJ, Boulter J, Weinmaster G. Jagged: a mammalian ligand that activates Notch1. *Cell.* 1995;80(6):909-17.
 13. Shawber C, Boulter J, Lindsell CE, Weinmaster G. Jagged2: a serrate like gene expressed during rat embryogenesis. *Dev Biol.* 1996;180(1):370-6. doi: 10.1006/dbio.1996.0310
 14. D'Souza B, Meloty-Kapella L, Weinmaster G. Canonical and Non-Canonical Notch Ligands. *Curr Top Develop Biol.* 2010;92:73-129. doi: 10.1016/S0070-2153(10)92003-6
 15. Hori K, Sen A, Artavanis-Tsakonas S. Notch Signaling at a Glance. *J Cell Sci.* 2013;126(10):2135-40. doi: 10.1242/jcs.127308
 16. Tamura K, Taniguchi Y, Minoguchi S, Sakai T, Tun T, Furukawa T, Honjo T. Physical interaction between a novel domain of the receptor Notch and the transcription factor RBP-J kappa/Su(H). *Curr Biol.* 1995;5(12):1416-23.
 17. Blank V, Kourilsky P, Israel A. NF-kappa B and related proteins: Rel/dorsal homologies meet ankyrin-like repeats. *Trends Biochem Sci.* 1992;17(4):135-40. doi: 10.1016/0968-0004(92)90321-Y
 18. Rechsteiner M. Regulation of enzyme levels by proteolysis: the role of pest regions. *Adv Enzyme Regul.* 1988;27:135-51.
 19. Chillakuri CR, Sheppard D, Le SM, Handford PA. Notch Receptor-ligand Binding and Activation: Insights from Molecular Studies. *Semin Cell Develop Biol.* 2012;23(4):421-8. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.01.009
 20. Komatsu H, Chao MY, Larkins-Ford J, Corkins ME, Somers GA, Tucey T, Dionne HM, White JQ, Wani K, Boxem M, Hart AC. OSM-11 facilitates LIN-12 Notch signaling during *Caenorhabditis elegans* vulval development. *PLoS Biol.* 2008;6(8):196-8. doi: 10.1371/journal.pbio.0060196
 21. LaFoya B, Munroe JA, Mia MM, Detweiler MA, Crow JJ, Wood T, Roth S, Sharma B, Albig AR. Notch: A multi-functional integrating system of microenvironmental signals. *Dev Biol.* 2016;418(2):227-41. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.08.023
 22. Guruharsha KG, Kankel MW, Artavanis-Tsakonas S. The Notch Signaling System: Recent Insights into the Complexity of a Conserved Pathway. *Nat Rev Genet.* 2012;13(9):654-66. doi: 10.1038/nrg3272
 23. Sprinzak D, Lakhnani A, Lebon L, Santat LA, Fontes ME, Anderson GA, Garcia-Ojalvo J, Elowitz MB. Cis Interactions between Notch and Delta Generate Mutually Exclusive Signaling States. *Nature.* 2010;465(7294):86-90. doi: 10.1038/nature08959
 24. Wang MM. Notch Signaling and Notch Signaling Modifiers. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(11):1550-62. doi: 10.1016/j.biocel.2011.08.005
 25. Mumm JS, Schroeter EH, Saxena MT, Griesemer A, Tian X, Pan DJ, Ray WJ, Kopan R. A ligand-induced extracellular cleavage regulates gamma-secretase-like proteolytic activation of Notch1. *Mol Cell.* 2000;5(2):197-206. doi: 10.1016/S1097-2765(00)80416-5
 26. Toonen JA, Ronchetti A, Sidjanin DJ. A Disintegrin and Metalloproteinase 10 (ADAM10) Regulates NOTCH Signaling during Early Retinal Development. *PLoS One.* 2016;11(5):e0156184. doi: 10.1371/journal.pone.0156184
 27. De Strooper B, Annaert W, Cupers P, Saftig P, Craessaerts K, Mumm JS, Schroeter EH, Schrijvers V, Wolfe MS, Ray WJ, Goate A, Kopan R. A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. *Nature.* 1999;398(6727):518-22. doi: 10.1038/19083
 28. Wu L, Aster JC, Blacklow SC, Lake R, Artavanis-Tsakonas S, Griffin JD. MAML1, a human homologue of *Drosophila* mastermind, is a transcriptional coactivator for NOTCH receptors. *Nat Genet.* 2000;26:484-9. doi: 10.1038/82644
 29. Kurooka H, Honjo T. Functional interaction between the mouse Notch1 intracellular region and histone acetyltransferases PCAF and GCN5. *J Biol Chem.* 2000;275:17211-20.
 30. Kokubo H, Miyagawa-Tomita S, Johnson RL. Hesr, a mediator of the notch signaling functions in heart and vessel development. *Trends Cardiovasc Med.* 2005;15:190-4.
 31. Sanalkumar R, Dhanesh SB, James J. Non-canonical activation of Notch signaling/target genes in vertebrates. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(17):2957-68. doi: 10.1007/s00018-010-0391-x
 32. Ladi E, Nichols JT, Ge W, Miyamoto A, Yao C, Yang LT, Boulter J, Sun YE, Kintner C, Weinmaster G. The divergent DSL ligand Dll3 does not activate Notch signaling but cell autonomously attenuates signaling induced by other DSL ligands. *J Cell Biol.* 2005;170:983-92. doi: 10.1083/jcb.200503113
 33. Lee SF, Srinivasan B, Sephton CF, Dries DR, Wang B, Yu C, Wang Y, Dewey CM, Shah S, Jiang J, Yu G. Gamma-secretase-regulated proteolysis of the Notch receptor by mitochondrial intermediate peptidase. *J Biol Chem.* 2011;286(31):27447-53. doi: 10.1074/jbc.M111.243154
 34. Ayaz F, Osborne BA. Non-Canonical Notch Signaling in Cancer and Immunity. *Front Oncol.* 2014;4(4):345. doi: 10.3389/fonc.2014.00345
 35. Forrester JS, Price MJ, Makkar RR. Stem cell repair of infarcted myocardium an overview for clinicians. *Circulation.* 2003;108:1139-45. doi: 10.1161/01.CIR.0000085305.82019.65
 36. Li Y, Hiroi Y, Ngoy S, Okamoto R, Noma K, Wang CY, Wang HW, Zhou Q, Radtke F, Liao R, Liao JK. Notch1 in bone marrow-derived cells mediates cardiac repair after myocardial infarction. *Circulation.* 2011;123(8):866-76. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.947531
 37. Swiatek PJ, Lindsell CE, del Amo FF, Weinmaster G, Gridley T. Notch1 is essential for postimplantation development in mice. *Genes Dev.* 1994;8:707-19.
 38. Li Y, Fukuda N, Yokoyama S, Kusumi Y, Hagikura K, Kawano T, Takayama T, Matsumoto T, Satomi A, Honye J, Mugishima H, Mitsumata M, Saito S. Effects of G-CSF on cardiac remodeling and arterial hyperplasia in rats. *Eur J Pharmacol.* 2006;549:98-106. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.08.006
 39. Da Silva Meirelles L, Caplan AI, Nardi NB. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2008;26:2287-99. doi: 10.1634/stemcells.2007-1122
 40. Nemir M, Metrich M, Plaisance I, Lepore M, Cruchet S, Berthonneche C, Sarre A, Radtke F, Pedrazzini T. The Notch pathway controls fibrotic and regenerative repair in the adult heart. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2174-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehs269
 41. Abbott JD, Huang Y, Liu D, Hickey R, Krause D, Giordano F. Stromal cell-derived factor-1alpha plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury. *Circulation.* 2004;110:3300-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000147780.30124.CF
 42. Wang YC, Hu XB, He F, Feng F, Wang L, Li W, Zhang P, Li D, Jia ZS, Liang YM, Han H. Lipopolysaccharide-induced maturation of bone marrow-derived dendritic cells is regulated by notch signaling through the up-regulation of CXCR4. *J Biol Chem.* 2009;284:15993-6003. doi: 10.1074/jbc.M901144200
 43. Xie JI, Wang W, Si JW, Miao XY, Li JC, Wang YC, Wang ZR, Ma J, Zhao XC, Li Z, Yi H, Han H. Notch signaling regulates CXCR4 expression and the migration of mesenchymal stem cells. *Cell Immunol.* 2013;281(1):68-75. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.02.001
 44. Li Q, Turdi S, Thomas DP, Zhou T, Ren J. Intra-myocardial delivery of mesenchymal stem cells ameliorates left ventricular and cardiomyocyte contractile dysfunction following myocardial infarction. *Toxicol Lett.* 2010;195(23):119-26. doi: 10.1016/j.toxlet.2010.03.009
 45. Yu XY, Geng YJ, Li XH, Lin QX, Shan ZX, Lin SG, Song YH, Li Y. The effects of mesenchymal stem cells on c-kit up-regulation and cell-cycle re-entry of neonatal cardiomyocytes are mediated by activation of insulin-like growth factor 1 receptor. *Mol Cell Biochem.* 2009;332(1-2):25-32. doi: 10.1007/s11010-009-0170-x
 46. Sassoli C, Pini A, Mazzanti B, Quercioli F, Nistri S, Saccardi R, Zecchi-Orlandini S, Bani D, Formigli L. Mesenchymal stromal cells affect cardiomyocyte growth through juxtacrine Notch-1/Jagged-1 signaling and paracrine mechanisms: clues for cardiac regeneration. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51(3):399-408. doi: 10.1016/j.yjmc.2011.06.004
 47. Kassner N, Krueger M, Yagita H, Dzionek A, Hutloff A, Kroczek R, Scheffold A, Rutz S. Plasmacytoid dendritic cells induce IL-10 production in T cells via the Delta-like-4/Notch axis. *J Immunol.* 2010;184(2):550-4. doi: 10.4049/jimmunol.0903152
 48. Woollard KJ, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: Subsets and functions. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(2):77-86. doi: 10.1038/nrcardio.2009.228
 49. Piggott K, Deng J, Warrington K, Younge B, Kubo JT, Desai M, Goronzy JJ, Weyand CM. Blocking the NOTCH pathway inhibits vascular inflammation in large-vessel vasculitis. *Circulation.* 2011;123(3):309-18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936203
 50. Chow JC, Young DW, Golenbock DT, Christ WJ, Gusovsky F. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. *J Biol Chem.* 1999;274:10689-92. doi: 10.1074/jbc.274.16.10689

51. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:958-69. doi: 10.1038/nri2448
52. Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin BY. Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J Exp Med*. 1983;158:670-89. doi: 10.1084/jem.158.3.670
53. Loke P, Gallagher I, Nair MG, Zang X, Brombacher F, Mohrs M, Allison JP, Allen JE. Alternative activation is an innate response to injury that requires CD4+ T cells to be sustained during chronic infection. *J Immunol*. 2007;179:3926-36. doi: 10.4049/jimmunol.179.6.3926
54. Paliard X, de Waal Malefijt R, Yssel H, Blanchard D, Chretien I, Abrams J, de Vries J, Spits H. Simultaneous production of IL-2, IL-4, and IFN-gamma by activated human CD4+ and CD8+ T cell clones. *J Immunol*. 1988;141:849-55.
55. Wang YC, He F, Feng F, Liu XW, Dong GY, Qin HY, Hu XB, Zheng MH, Liang L, Feng L, Liang YM, Han H. Notch signaling determines the M1 versus M2 polarization of macrophages in antitumor immune responses. *Cancer Res*. 2010;70:4840-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0269
56. Singla RD, Wang J, Singla DK. Regulation of Notch 1 signaling in THP-1 cells enhances M2 macrophage differentiation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(11):1634-42. doi: 10.1152/ajpheart.00896.2013
57. Ahmad HR, Hashmi S. Is biological repair of heart on the horizon? *Pak J Med Sci*. 2017;33(4):1042-46. doi: 10.12669/pjms.334.12938
58. Urbanek K, Cabral-da-Silva MC, Ide-Iwata N, Maestroni S, Delucchi F, Zheng H, Ferreira-Martins J, Ogorek B, D'Amario D, Bauer M, Zerbini G, Rota M, Hosoda T, Liao R, Anversa P, Kajstura J, Leri A. Inhibition of Notch1-dependent cardiomyogenesis leads to a dilated myopathy in the neonatal heart. *Circ Res*. 2010;107:429-41. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218487
59. Collesi C, Felician G, Secco I, Gutierrez MI, Martelletti E, Ali H, Zentilin L, Myers MP, Giacca M. Reversible Notch1 acetylation tunes proliferative signalling in cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2018;114(1):103-22. doi: 10.1093/cvr/cvx228
60. Ge W, Ren J. mTOR-STAT3-Notch signalling contributes to ALDH2-induced protection against cardiac contractile dysfunction and autophagy under alcoholism. *J Cell Mol Med*. 2012;16(3):616-26. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01347.x
61. Lee JH, Suk J, Park J, Kim SB, Kwak SS, Kim JW, Lee CH, Byun B, Ahn JK, Joe CO. Notch signal activates hypoxia pathway through hes1-dependent src/signal transducers and activators of transcription pathway. *Mol Cancer Res*. 2009;7:1663-71. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-09-0191
62. Gude NA, Emmanuel G, Wu W, Cottage CT, Fischer K., Quijada P, Muraski JA, Alvarez R, Rubio M, Schaefer E, Sussman MA. Activation of Notch-mediated protective signaling in the myocardium. *Circ Res*. 2008;102:1025-35. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.164749
63. Kratsios P, Catela C, Salimova E, Huth M, Berno V, Rosenthal N, Mourkioti F. Distinct roles for cell-autonomous Notch signaling in cardiomyocytes of the embryonic and adult heart. *Circ Res*. 2010;106:559-72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.203034
64. Patel NS, Li JL, Generali D, Poulson R, Cranston DW, Harris AL. Up-regulation of δ -like 4 ligand in human tumor vasculature and the role of basal expression in endothelial cell function. *Cancer Res*. 2005;65(19):8690-7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1208
65. Mailhos C, Modlich U, Lewis J, Harris A, Bicknell R, Ish-Horowicz D. Delta4, an endothelial specific notch ligand expressed at sites of physiological and tumor angiogenesis. *Differentiation*. 2001;69:135-44. doi: 10.1046/j.1432-0436.2001.690207.x
66. Gustafsson MV, Zheng X, Pereira T, Gradin K, Jin S, Lundkvist J, Ruas JL, Poellinger L, Lendahl U, Bondesson M. Hypoxia requires notch signaling to maintain the undifferentiated cell state. *Dev Cell*. 2005;9:617-28. doi: 10.1016/j.devcel.2005.09.010
67. Croquelois A, Domenighetti AA, Nemir M, Lepore M, Rosenblatt-Velin N, Radtke F, Pedrazzini T. Control of the adaptive response of the heart to stress via the Notch1 receptor pathway. *J Exp Med*. 2008;205:3173-85. doi: 10.1084/jem.20081427
68. Yu HC, Qin HY, He F, Wang L, Fu W, Liu D, Guo FC, Liang L, Dou KF, Han H. Canonical notch pathway protects hepatocytes from ischemia/reperfusion injury in mice by repressing reactive oxygen species production through JAK2/STAT3 signaling. *Hepatology*. 2011;54:979-88. doi: 10.1002/hep.24469
69. Pei H, Yu Q, Xue Q, Guo Y, Sun L, Hong Z, Han H, Gao E, Qu Y, Tao L. Notch1 cardioprotection in myocardial ischemia/reperfusion involves reduction of oxidative/nitrate stress. *Basic Res Cardiol*. 2013;108(5):373. doi: 10.1007/s00395-013-0373-x
70. Liu Y, Wang T, Yan J, Jiaboguo N, Heideman DA, Canfield AE, Alexander MY. HGF/c-Met signalling promotes Notch3 activation and human vascular smooth muscle cell osteogenic differentiation in vitro. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):440-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.033
71. Kohegura TN, Makarevich PI, Ovchinnikov AG, Zhigunova LV, Lakhova EL, Shestakova MV, Ageev FT, Parfenova EV. Circulating hepatocyte growth factor (hgf) in patients with comorbidity of chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and impaired lipid metabolism. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(2):17-25. doi: 10.14341/2072-0351-3752
72. Farzaneh M, Rahimi F, Alishahi M, Khoshnam SE. Paracrine mechanisms involved in mesenchymal stem cell differentiation into cardiomyocytes. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2018;1(2):34-45. doi: 10.2174/1574888X13666180821160421
73. Campa VM, Gutierrez-Lanza R, Cerignoli F, Diaz-Trelles R, Nelson B, Tsuji T, Barcova M, Jiang W, Mercola M. Notch activates cell cycle reentry and progression in quiescent cardiomyocytes. *J Cell Biol*. 2008;183(1):129-41. doi: 10.1083/jcb.200806104
74. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, Kasahara H, Rota M, Musso E, Urbanek K, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B, Anversa P. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114(6):763-8. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00687-1
75. Dergilev KV, Tsokolaeva ZI, Makarevich PI, Boldyreva MA, Beloglazova IB, Zubkova ES, Rubina KA, Sysoeva VY, Sharonov GV, Akhurin RS, Parfenova EV. Isolation and characterization of cardiac progenitor cells from myocardial right atrial appendage tissue. *Cell Tiss Biol*. 2016;10(5):349-56.
76. Дергилев К.В., Рубина К.А., Парфенова Е.В. Резидентные стволовые клетки сердца. *Кардиология*. 2011;51(4):84-92 [Dergilev KV, Rubina KA, Parfyonova YeV. Resident cardiac stem cells. *Kardiologiya*. 2011;51(4):84-92 (In Russ.)].
77. Dergilev KV, Makarevich PI, Tsokolaeva ZI, Boldyreva MA, Beloglazova IB, Zubkova ES, Menshikov MY, Parfenova EV. Comparison of cardiac stem cell sheets detached from versene solution and from thermoresponsive dishes reveals similar properties of constructs. *Tiss Cell*. 2017;49(1):64-71. doi: 10.1016/j.tice.2016.12.001
78. Messina E, Giacomello A. Diabetic cardiomyopathy: a "cardiac stem cell disease" involving p66Shc, an attractive novel molecular target for heart failure therapy. *Circ Res*. 2006;99(1):1-2. doi: 10.1161/01.RES.0000233141.65522.3e
79. Urbanek K, Torella D, Sheikh F, De Angelis A, Nurzynska D, Silvestri F, Beltrami CA, Bussani R, Beltrami AP, Quaini F, Bolli R, Leri A, Kajstura J, Anversa P. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(24):8692-7. doi: 10.1073/pnas.0500169102
80. Linke A, Muller P, Nurzynska D, Casarsa C, Torella D, Nascimbene A, Castaldo C, Cascapera S, Böhm M, Quaini F, Urbanek K, Leri A, Hintze TH, Kajstura J, Anversa P. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(25):8966-71. doi: 10.1073/pnas.0502678102
81. Johnston PV, Sasano T, Mills K, Evers R, Lee ST, Smith RR, Lardo AC, Lai S, Steenbergen C, Gerstenblith G, Lange R, Marbán E. Engraftment, differentiation, and functional benefits of autologous cardiosphere-derived cells in porcine ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009;120(12):1075-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816058
82. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, Torella D, Castaldo C, Nadal-Ginard B, Leri A, Kajstura J, Quaini E, Anversa P. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(18):10440-5. doi: 10.1073/pnas.1832855100
83. Smith RR, Barile L, Cho HC, Leppo MK, Hare JM, Messina E, Giacomello A, Abraham MR, Marbán E. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation*. 2007;115(7):896-908. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655209
84. Bearzi C, Rota M, Hosoda T, Tillmanns J, Nascimbene A, De Angelis A, Yasuzawa-Amano S, Trofimova I, Siggins RW, Lecapitaine N, Cascapera S, Beltrami AP, D'Alessandro DA, Zias E, Quaini F, Urbanek K, Michler RE, Bolli R, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Human cardiac stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(35):14068-73. doi: 10.1073/pnas.0706760104

К статье К.В. Дергилева и соавт. «Сигнальный путь Notch – терапевтическая мишень для регуляции репаративных процессов в сердце»



Участие сигнального пути Notch в регуляции основных звеньев репаративного процесса в поврежденном миокарде. Объяснение в тексте.

85. Wang Y, Haider HKh, Ahmad N, Zhang D, Ashraf M. Evidence for ischemia induced host-derived bone marrow cell mobilization into cardiac allografts. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;41(3):478-87. doi: 10.1016/j.yjmc.2006.06.074
86. Dergilev K, Tsokolaeva Z, Boldyreva M, Beloglazova I, Zubkova E, Parfyonova Ye. Notch Activation Enhances Vascular Lineage Commitment of Cardiac Stem Cells. *Mol Ther.* 2016;24(1):177-8.
87. Boni A, Urbanek K, Nascimbene A, Hosoda T, Zheng H, Delucchi F, Amano K, Gonzalez A, Vitale S, Ojaimi C, Rizzi R, Bolli R, Yutzey KE, Rota M, Kajstura J, Anversa P, Leri A. Notch1 regulates the fate of cardiac progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:15529-34. doi: 10.1073/pnas.0808357105
88. Lawson ND, Vogel AM, Weinstein BM. Sonic hedgehog and vascular endothelial growth factor act upstream of the Notch pathway during arterial endothelial differentiation. *Dev Cell.* 2002;3(1):127-36. doi: 10.1016/S1534-5807(02)00198-3
89. Niessen K, Karsan A. Notch signaling in cardiac development. *Circ Res.* 2008;102(10):1169-81. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.174318
90. Espinosa L, Ingles-Esteve J, Aguilera C, Bigas A. Phosphorylation by glycogen synthase kinase-3 beta down-regulates Notch activity, a link for Notch and Wnt pathways. *J Biol Chem.* 2003;278(34):32227-35. doi: 10.1074/jbc.M304001200
91. Bridges E, Oon CE, Harris A. Notch regulation of tumor angiogenesis. *Future Oncol.* 2011;7(4):569-88. doi: 10.2217/fon.11.20
92. Del Monte G, Casanova JC, Guadix JA, MacGrogan D, Burch JB, Perez-Pomares JM, de la Pompa JL. Differential Notch signaling in the epicardium is required for cardiac inflow development and coronary vessel morphogenesis. *Circ Res.* 2011;108:824-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.229062
93. Yang K, Doughman YQ, Karunamuni G, Gu S, Yang YC, Bader DM, Watanabe M. Expression of active Notch1 in avian coronary development. *Dev Dyn.* 2009;238(1):162-70. doi: 10.1002/dvdy.21811
94. Kwon SM, Eguchi M, Wada M, Iwami Y, Hozumi K, Iwaguro H, Masuda H, Kawamoto A, Asahara T. Specific Jagged-1 signal from bone marrow microenvironment is required for endothelial progenitor cell development for neovascularization. *Circulation.* 2008;118(2):157-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.754978
95. Wang L, Wang YC, Hu XB, Zhang BF, Dou GR, He F, Gao F, Feng F, Liang YM, Dou KF, Han H. Notch-RBP-J signaling regulates the mobilization and function of endothelial progenitor cells by dynamic modulation of CXCR4 expression in mice. *PLoS One.* 2009;4(10):72-8. doi: 10.1371/journal.pone.0007572
96. Tetzlaff F, Fischer A. Control of Blood Vessel Formation by Notch Signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1066:319-38. doi: 10.1007/978-3-319-89512-3_16
97. Manderfield LJ, High FA, Engleka KA, Liu F, Li L, Rentschler S, Epstein J. Notch activation of Jagged1 contributes to the assembly of the arterial wall. *Circulation.* 2012;125:314-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047159
98. High FA, Zhang M, Proweller A, Tu L, Parmacek MS, Pear WS, Epstein JA. An essential role for Notch in neural crest during cardiovascular development and smooth muscle differentiation. *J Clin Invest.* 2007;117:353-63. doi: 10.1172/JCI30070
99. Grieskamp T, Rudat C, Ludtke TH, Norden J, Kispert A. Notch signaling regulates smooth muscle differentiation of epicardium-derived cells. *Circ Res.* 2011;108:813-23. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.228809
100. Rentschler S, Harris BS, Kuznekoff L, Jain R, Manderfield L, Lu MM, Morley GE, Patel VV, Epstein JA. Notch signaling regulates murine atrioventricular conduction and the formation of accessory pathways. *J Clin Invest.* 2011;121:525-33. doi: 10.1172/JCI44470
101. Sciacca S, Pilato M, Mazzoccoli G, Paziienza V, Vinciguerra M. Anticorrelation between longevity gene SirT1 and Notch signaling in ascending aorta biopsies from patients with bicuspid aortic valve disease. *Heart Vessels.* 2013;28:268-75. doi: 10.1007/s00380-012-0238-5
102. Acharya A, Hans CP, Koenig SN, Nichols HA, Galindo CL, Garner HR, Merrill WH, Hinton RB, Garg V. Inhibitory role of Notch1 in calcific aortic valve disease. *PLoS One.* 2011;6:277-83. doi: 10.1371/journal.pone.0027743
103. Bin Hafeez B, Adhami VM, Asim M, Siddiqui IA, Bhat KM, Zhong W, Saleem M, Din M, Setaluri V, Mukhtar H. Targeted knock-down of Notch1 inhibits invasion of human prostate cancer cells concomitant with inhibition of matrix metalloproteinase-9 and urokinase plasminogen activator. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):452-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1631
104. Tkachuk VA, Plekhanova OS, Parfyonova YV. Regulation of arterial remodeling and angiogenesis by urokinase-type plasminogen activator. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87(4):231-51. doi: 10.1139/Y08-113
105. Loscalzo J. The macrophage and fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 1996;22(6):503-6. doi: 10.1055/s-2007-999051
106. Binder BR, Mihaly J, Prager GW. uPAR-uPA-PAI-1 interactions and signaling: a vascular biologist's view. *Thromb Haemost.* 2007;97(3):336-42.
107. Степанова В.В., Ткачук В.А. Урокиназа как мультидоменный белок и полифункциональный регулятор клеток. *Биохимия (Москва).* 2002;67(1):109-18 [Stepanova VV, Tkachuk VA. Urokinase as a multidomain protein and polyfunctional cell regulator. *Biohimiya (Moscow).* 2002;67(1):109-18 (In Russ.)].
108. Парфенова Е.В., Плеханова О.С., Стапанова В.В., Меньшиков М.Ю., Цоколаева З.И., Талицкий К.А., Рахмат-Заде Т.М., Трактувев Д.О., Торосян Н.А., Рогунова Н.А., Ратнер Е.И., Ткачук В.А. Активатор плазминогена урокиназного типа: механизмы участия в ремоделировании сосудов и ангиогенезе, подходы генной терапии к ишемии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2004;90(5):547-68 [Parfenova EV, Plekhanova OS, Stepanova VV, Men'shikov MYu, Tsokaleva ZI, Talitskiy KA, Rakhmat-Zade TM, Traktuev DO, Torosyan NA, Rogunova NA, Ratner EI, Tkachuk VA. Plasminogen activator of urokinase-type: mechanisms of involvement in vessel remodeling and angiogenesis, gene therapy approaches to ischemia. *Rossiyskiy Fiziologicheskiy Zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2004;90(5):547-68 (In Russ.)].
109. Aoyagi-Ikeda K, Maeno T, Matsui H, Ueno M, Hara K, Aoki Y, Aoki F, Shimizu T, Doi H, Kawai-Kowase K, Iso T, Suga T, Arai M, Kurabayashi M. Notch induces myofibroblast differentiation of alveolar epithelial cells via transforming growth factor- β -Smad3 pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;45(1):136-44. doi: 10.1165/ajrmb.2010-0140OC
110. Dees C, Zerr P, Tomcik M, Beyer C, Horn A, Akhmetshina A, Palumbo K, Reich N, Zwerina J. Inhibition of Notch signaling prevents experimental fibrosis and induces regression of established fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1396-404.
111. Quillard T, Charreau B. Impact of Notch signaling on inflammatory responses in cardiovascular disorders. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):6863-88. doi: 10.3390/ijms14046863
112. Felician G, Collesi C, Lucic M, Martinelli V, Ferro MD, Zentilin L, Zacchigna S, Giacca M. Epigenetic modification at Notch responsive promoters blunts efficacy of inducing notch pathway reactivation after myocardial infarction. *Circ Res.* 2014;115(7):636-49. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304517
113. Rodriguez P, Sassi Y, Troncone L, Benard L, Ishikawa K, Gordon RE, Lamas S, Laborda J, Hajjar RJ, Lebeche D. Deletion of delta-like 1 homologue accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces myocardial fibrosis. *Eur Heart J.* 2018;1(2):23-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehy188
114. Boopathy AV, Martinez MD, Smith AW, Brown ME, Garcia AJ, Davis ME. Intramyocardial Delivery of Notch Ligand-Containing Hydrogels Improves Cardiac Function and Angiogenesis Following Infarction. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(17-18):2315-22. doi: 10.1089/ten.TEA.2014.0622
115. Zhou XL, Zhu RR, Liu S, Xu H, Xu X, Wu QC, Liu JC. Notch signaling promotes angiogenesis and improves cardiac function after myocardial infarction. *J Cell Biochem.* 2018;119(8):7105-12. doi: 10.1002/jcb.27032
116. Gude N, Joyo E, Toko H, Quijada P, Villanueva M, Hariharan N, Sacchi V, Truffa S, Joyo A, Voelkers M, Alvarez R, Sussman MA. Notch activation enhances lineage commitment and protective signaling in cardiac progenitor cells. *Basic Res Cardiol.* 2015;110(3):29. doi: 10.1007/s00395-015-0488-3
117. Li K, Li Y, Wu W, Gordon WR, Chang DW, Lu M, Scoggin S, Fu T, Vien L, Histen G, Zheng J, Martin-Hollister R, Duensing T, Singh S, Blacklow SC, Yao Z, Aster JC, Zhou BB. Modulation of Notch signaling by antibodies specific for the extracellular negative regulatory region of NOTCH3. *J Biol Chem.* 2008;283(12):8046-54. doi: 10.1074/jbc.M800170200
118. Li W, Lu Y, Han R, Yue Q, Song X, Wang F, Wu R, Hou F, Yang L, Xu L, Zhao R, Hu J. Gremlin2 Regulates the Differentiation and Function of Cardiac Progenitor Cells via the Notch Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(2):579-89. doi: 10.1159/000490012. Epub 2018 May 22.
119. Mašek J, Andersson ER. The developmental biology of genetic Notch disorders. *Development.* 2017;144(10):1743-63. doi: 10.1242/dev.148007

Поступила 25.09.2018