

УДК 616.092

## РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ NOTCH В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ЭТИОЛОГИИ

© 2023 г. В. А. Серебрякова<sup>1</sup>, \* А. Е. Санина<sup>2</sup>, О. И. Уразова<sup>2, 3</sup>, А. А. Гаджиев<sup>2</sup>, Е. П. Степанова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра фармакологии Сибирского государственного медицинского университета, Томск, 634050 Россия

<sup>2</sup>Кафедра патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета, Томск, 634050 Россия

<sup>3</sup>Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники, Томск, 634050 Россия

<sup>4</sup>Томский фтизиопульмонологический медицинский центр, Томск, 634009 Россия

\*E-mail: serebryakova-val@mail.ru

Поступила в редакцию 04.09.2022 г.

После доработки 26.09.2022 г.

Принята к публикации 03.10.2022 г.

Представлен обзор современных данных литературы о значении сигнального пути Notch в механизмах развития заболеваний респираторной системы – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА) и рака легкого. В исследованиях образцов тканей легких больных с ХОБЛ и тканей легких мышей установлено, что активация сигнального пути Notch способствует метаплазии и повышению функциональной активности бокаловидных клеток, защищает эпителиальные клетки от апоптоза и окислительного стресса. Подавление пути Notch–Jagged1/Jagged2 ассоциировано с трансдифференцировкой бокаловидных клеток в ресничатые. У больных БА сигнальный путь Notch способствует дифференцировке Th2-лимфоцитов. В модели бронхиальной астмы, индуцированной овальбумином, каскад Notch увеличивает дисбаланс популяций лимфоцитов Th17/Treg, продукцию IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, образование аллерген-специфических IgE, эозинофильную инфильтрацию и метаплазию бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей. Снижение концентрации IgE, цитокинов типа Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), увеличение числа Treg-клеток и уровня TGFβ в бронхоальвеолярном лаваже у мышей с астмой, опосредованное введением дендритных клеток, экспрессирующих лиганды DLL1 и Jagged1, свидетельствует о протективной роли сигнального пути Notch. На образцах опухолевой ткани и линии клеток немелкоклеточного рака легкого установлено, что увеличение экспрессии мРНК Notch-1 и Notch-3 связано с повышением пролиферативной активности, злокачественной трансформацией клеток, высоким риском метастазирования в лимфатические узлы и неблагоприятным прогнозом заболевания. В образцах опухолевой ткани мелкоклеточного рака легкого регистрируется повышение экспрессии гена ингибитора передачи сигналов Notch – лиганда DLK1, гена фактора транскрипции Ascl1 и лизин-специфической гистондеметилазы 1 (LSD1). Подавление активности LSD1 сопровождается реактивацией передачи сигналов через Notch-1-рецептор и последующим угнетением фактора транскрипции Ascl1, индуцирующего начальные стадии опухолевой трансформации.

**Ключевые слова:** Notch, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, рак легкого

**DOI:** 10.31857/S0041377123010091, **EDN:** GLDCGD

Сигнальный путь Notch играет фундаментальную роль в определении судьбы клеток во многих тканях. Уникальность пути Notch определяется юкстакринным механизмом передачи сигнала и плейотропными эффектами в отношении регуляции дифференцировки, пролиферации клеток и апоптоза (Hua et al., 2019; Huang et al., 2019a; Lin et al., 2019; Katoh, Katoh, 2020; Kiyokawa, Morimoto, 2020; Yu, Li, 2022). Механизмы активации сигнального пути Notch в физиологических условиях достаточно хорошо изучены.

Существует четыре типа рецепторов Notch (Notch 1–4) и пять лигандов (Jagged-1, -2 и дельта-подобные лиганды (DLL) -1, -3 и -4) (Hua et al., 2019; Huang et al., 2019a; Lin et al., 2019; Katoh, Katoh, 2020; Kiyokawa, Morimoto, 2020; Zhou et al., 2022). Рецепторы Notch состоят из внеклеточного (Notch Extracellular Domain, NECD), трансмембранного (Notch Trans Membrane Domain, NTMD) и внутриклеточного (Notch Intracellular Domain, NICD) доменов (Huang et al., 2019a; Zhou et al., 2022). Согласно каноническому пути активации, лиганд-рецепторный комплекс подвергается эндоцитозу и последовательному протеолитическому отщеплению NECD (при участии металлопротеиназы ADAM) и NICD (под

**Принятые сокращения:** ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; МКРЛ и НМКРЛ – соответственно мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого; Th-лимфоциты – Т-лимфоциты-хелперы; Treg – Т-регуляторные клетки.

действием  $\gamma$ -секретазы). Внутриклеточный домен NICD перемещается в ядро, связывается с фактором транскрипции RBPJk/CSL и семейством кофакторов MAML1–3 с образованием комплекса, активирующего экспрессию целевых генов-мишеней — *CCND1* (кодирует циклин D1), *CDKN1A* (кодирует ингибитор киназ белок P21), протоонкогенов *BMI1* и *MYC*, генов гликопротеина CD44 и факторов транскрипции HES1, HEY1, REST и TCF7 (Huang et al., 2019a; Katoh, Katoh, 2020; Kiyokawa, Morimoto, 2020; Zhou et al., 2022). В отсутствие NICD фактор транскрипции CSL связывается с корегуляторными белками и ингибирует транскрипцию генов-мишеней (Zhou et al., 2022).

Сигнальный путь Notch функционирует в процессе развития легких и восстановления поврежденных (Zhou et al., 2022). В эмбриогенезе он контролирует баланс между базальными, реснитчатыми, нейроэндокринными и секреторными клетками в эпителии верхних отделов дыхательных путей. В постнатальном периоде ограничивает дифференцировку реснитчатых и способствует образованию секреторных клеток. В зрелом легком регулирует судьбу клеток, обновление базальных клеток и стимулирует дифференцировку стволовых клеток в слизи (Sosa Iglesias et al., 2018). Ингибирование передачи сигналов Notch или дефицит транскрипционного фактора RBPJk/CSL сопровождается нарушением дифференцировки эпителиальных клеток проксимальных отделов дыхательных путей, подавляет секреторную функцию булавовидных клеток, ограничивает избыточную пролиферацию реснитчатых и нейроэндокринных клеток (Zhou et al., 2022). Нарушения функционирования сигнального пути Notch играют ключевую роль в патогенезе различных заболеваний легких — фиброза, рака легких, легочной артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни, бронхиальной астмы (Lin et al., 2019; Kiyokawa, Morimoto, 2020; Yu, Li, 2022).

## РОЛЬ NOTCH В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующим воспалительным процессом в бронхах с гиперплазией бокаловидных клеток и подслизистых желез, гиперсекрецией слизи, развитием эмфиземы легких, фиброзом и ограничением выдоха (Bagdonas et al., 2015; Wang et al., 2018; Agustí et al., 2020). Основной макромолекулярный компонент секрета бокаловидных клеток — гелеобразующий муцин 5AC, обеспечивающий мукоцилиарный клиренс и местную защиту дыхательных путей (Ostedgaard et al., 2017; Ma et al., 2018; Whitsett, 2018). Нарушение дифференцировки базальных клеток респираторного эпителия в бокаловидные, их метаплазия и избыточная функциональная активность приводят к обструкции дыхательных путей (Whitsett, 2018). Сигнальный путь

Notch имеет ключевое значение в регуляции дифференцировки и секреторной функции бокаловидных клеток. Установлено, что добавление лиганда Notch к эксплантированным легким эмбрионов мышей сопровождается увеличением числа клеток, секретирующих муцин 5AC, а в присутствии ингибитора  $\gamma$ -секретазы — их уменьшением (Ostedgaard et al., 2017; Ma et al., 2018).

Методами иммуногистохимического и иммунофлуоресцентного анализа серийных срезов образцов тканей легких курящих пациентов с ХОБЛ и тканей легких мышей *Ноха5<sup>-/-</sup>* (с мутацией гена *Ноха5*), кодирующего дифференцировку эпителиальных клеток, продемонстрировано значительное увеличение экспрессии генов белков пути Notch — *N1ICD* и *HEY2* в местах метаплазии бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей (Boucherat et al., 2012). Введение ингибитора  $\gamma$ -секретазы ослабляет метаплазию бокаловидных клеток у мышей *Ноха5<sup>-/-</sup>* (Tsao et al., 2011). Напротив, снижение уровня экспрессии рецептора Notch-3, его лиганда *DLL1* и мРНК-регулируемых белков *HES5* и *HEY1/2* эпителиальными клетками бронхов указывает на подавление передачи сигналов Notch у курящих пациентов с ХОБЛ (Kiyokawa, Morimoto, 2020).

Существенную роль в нормальном функционировании эпителия дистальных воздухоносных путей играет полифункциональная популяция булавовидных клеток. Они продуцируют компоненты сурфактанта, вырабатывают гликопротеины и ферменты, принимающие участие в инактивации поступающих с воздухом токсинов, служат источником для пополнения собственной популяции и популяции реснитчатых клеток (Целуйко и др., 2014). Установлено, что индуцированная экспрессия белка пути Notch *N1ICD* в эпителиальных клетках легких способствует метаплазии слизистой и уменьшению числа реснитчатых клеток. Напротив, подавление передачи сигналов Notch–*Jagged1* или Notch–*Jagged2* сопровождается трансдифференцировкой булавовидных клеток в реснитчатые клетки (Kared et al., 2006; Morimoto et al., 2010). Таким образом, Notch может стать потенциальной мишенью регуляции функциональной активности и дифференцировки секреторных и реснитчатых клеток дыхательных путей при ХОБЛ.

Ведущую роль в патогенезе ХОБЛ играют воспаление, окислительный стресс и апоптоз клеток, индуцируемые в том числе сигаретным дымом. Установлено, что сигнальный путь, опосредованный Notch-1, защищает эпителиальные клетки от апоптоза (Luo et al., 2020). Так, в экспериментах на эмбрионах мышей с нокаутом гена рецептора Notch-1 регистрировали повышение опосредованного каспазой-3 апоптоза эндотелиальных клеток (Limboung et al., 2005). Высокий уровень экспрессии Notch-1, напротив, защищал клетки от NF- $\kappa$ B-индуцированной апоптотической гибели (Qin et al., 2011).

В модели ХОБЛ *in vitro*, представленной микросудистыми эндотелиальными клетками легких человека (Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells, HPMEC), обработанными 2.5%-ным экстрактом сигаретного дыма в течение 24 ч, продемонстрирована более низкая экспрессия рецептора Notch-1 и белков HES1 и HEY2. Корреляция высокого уровня экспрессии клетками HPMEC рецептора Notch-1 с устранением эффектов, индуцированных экстрактом сигаретного дыма, свидетельствует о значительной роли этого рецептора в регуляции апоптоза, воспаления и окислительного стресса (Luo et al., 2020).

Окислительный стресс способен инициировать механизм гибели клеток как по внешнему, так и по внутреннему пути (Sinha et al., 2013). В эксперименте на культуре первичных эндотелиальных клеток почечной вены человека установлено, что подавление сигнального каскада Notch ингибитором  $\gamma$ -секретазы приводит к повышению образования активных форм кислорода (Cai et al., 2014). Восстановление активности  $\gamma$ -секретазы коррелирует с низким уровнем окислительного стресса (Small et al., 2014).

Большую роль в регенерации альвеолярной выстилки, синтезе и секреции сурфактанта играют пневмоциты 2-го типа. На долю этих клеток приходится не более 10% поверхности альвеол, они активно пролиферируют и трансформируются в пневмоциты 1-го типа, обеспечивающие диффузию газа между просветом альвеол и кровью в капиллярах (Ишутина, 2021). В эксперименте на трансгенных мышцах продемонстрировано, что конститутивная экспрессия рецептора Notch-3 в эпителиальных клетках легких сопровождается нарушением образования пневмоцитов 1-го типа (Zong et al., 2016).

### РОЛЬ NOTCH В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Бронхиальная астма – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся гиперреактивностью и ремоделированием бронхов (Huang et al., 2019b; Tindemans et al., 2020; Nie et al., 2021; Yu, Li, 2022). Центральную роль в развитии и прогрессировании астмы отводят IgE-зависимой активации тучных клеток, инфильтрации в слизистую оболочку дыхательных путей эозинофилов и активированных Т-лимфоцитов-хелперов типа 2 (Th2) (Huang et al., 2019a; Nie et al., 2021; Yu, Li, 2022). Результаты исследований указывают на определяющее значение сигнального пути Notch в направлении дифференцировки лимфоцитов Th2 при бронхиальной астме (Huang et al., 2019b; Nie et al., 2021; Yu, Li, 2022). У больных бронхиальной астмой регистрируется более высокий уровень экспрессии рецепторов Notch на CD4<sup>+</sup> Т-клетках памяти и Th2-лимфоцитах, чем у здоровых доноров (Huang et al., 2019a; Tindemans et al., 2020). Установлено, что Jagged – лиганд Notch – и регулируемый им транскрипционный белок GATA3 являются основными факто-

рами Notch-опосредованного формирования популяции Th2-клеток (Tindemans et al., 2020; Yu, Li, 2022).

Участие сигнального пути Notch в патогенезе аллергического воспаления дыхательных путей доказано в экспериментах. Так, у мышей линий BALB/c и C57BL/6 в модели бронхиальной астмы, индуцированной овальбумином, регистрируется увеличение экспрессии в ткани легких рецепторов Notch (Huang et al., 2019b; Hua et al., 2019; Nie et al., 2021), а также мРНК фактора транскрипции HES1 и белка внутриклеточного домена NICD (Zeng et al., 2019). В жидкости бронхоальвеолярного лаважа экспериментальных животных отмечается увеличение доли Т-лимфоцитов-хелперов типа 17 (Th17) и снижение числа иммуносупрессорных Т-регуляторных клеток (Treg), в сыворотке крови регистрируется повышение концентрации интерлейкина (IL) 17 и снижение уровня IL-10, в ткани легких увеличивается экспрессия мРНК лигандов Notch – Jagged1 и Delta4 (He et al., 2021). Нарушение передачи сигналов Notch с помощью ингибитора  $\gamma$ -секретазы сопровождается уменьшением экспрессии мРНК Notch1, HES1, NICD и лиганда Jagged1, дисбаланса популяций лимфоцитов Th17/Treg, уровня IL-17 (Huang et al., 2019a; Zeng et al., 2019; He et al., 2021), продукции Th2-цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13) и аллерген-специфических IgE, а также уменьшением эозинофильной инфильтрации, метаплазии бокаловидных клеток и гиперреактивности дыхательных путей (Huang et al., 2019a, 2019b; Kiyokawa, Morimoto, 2020; Tindemans et al., 2020).

Исследования роли дендритных клеток и популяции Treg в патогенезе бронхиальной астмы указывают на протективное значение сигнального пути Notch (Lee et al., 2018; Lin et al., 2019; Morianos, Semitekolou, 2020). Так, введение мышам линий BALB/c и C57BL/6 с овальбумин-индуцированной астмой дендритных клеток, экспрессирующих Notch-лиганд DLL1 или Jagged1, приводило к снижению продукции IgE, гиперреактивности дыхательных путей и секреции цитокинов Th2-типа (IL-4, IL-5, IL-13). Количество Th1-лимфоцитов и продукция интерферона- $\gamma$ , напротив, увеличивались (Lee et al., 2018; Lin et al., 2019).

Критическая роль Treg-клеток в контроле иммунного гомеостаза в дыхательных путях при астме обусловлена их способностью ослаблять воспалительный процесс, опосредованный Th2-лимфоцитами. Значение сигнального пути Notch в определении направления дифференцировки пула Treg-лимфоцитов доказано в эксперименте, демонстрирующем увеличение числа CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg-клеток в легких и концентрации трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) в бронхоальвеолярном лаваже у мышей с астмой при введении дендритных клеток, экспрессирующих лиганд Jagged1 (Lin et al., 2019). Повышение экспрессии рецептора Notch-4 на Treg-клетках, регистрируемое при повторном воздей-

ствии аллергенов, сопровождается ослаблением их функциональной активности и способствует образованию популяций Th2- и Th17-лимфоцитов, поддерживающих аллергическое воспаление (Zhou et al., 2022).

## РОЛЬ NOTCH В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЛЕГКИХ

Нарушения функционирования сигнального пути Notch активно обсуждаются в контексте одного из ключевых факторов онкогенеза основных гистологических типов рака легкого — немелкоклеточного и мелкоклеточного.

Сигнальный каскад Notch принимает участие в процессе эпителиально-мезенхимного перехода, который характеризуется утратой способности клеток к межклеточной адгезии, появлением миграционных свойств и, тем самым, способствует инициации опухоли, инвазии и метастазированию (Sparaneo et al., 2016; Sosa Iglesias et al., 2018). Однако роль молекулярных механизмов, опосредованных разными подтипами рецепторов Notch не однозначна.

Двойственная роль передачи сигналов Notch при мелкоклеточном раке легкого (МКРЛ) продемонстрирована в работе Лим с соавторами (Lim et al., 2017). Так, в модели на мышах и клетках МКРЛ человека установлена связь активации сигнального пути Notch с трансформацией нейроэндокринных клеток (источника всех нейроэндокринных новообразований легких) в клетки, лишенные секреторной функции и характеризующиеся медленным ростом. Вместе с тем, эти клетки резистентны к химиотерапии и обеспечивают трофическую поддержку опухолевых нейроэндокринных клеток. Блокада сигнального каскада Notch в комплексе с химиотерапией подавляет рост опухолевых клеток и задерживает развитие рецидива (Lim et al., 2017). Связь нарушений функционирования сигнального пути Notch с опухолевой трансформацией клеток доказана в эксперименте, демонстрирующем снижение способности клеток ксенотрансплантатов НМКРЛ к росту в присутствии ингибитора  $\gamma$ -секретазы (Sharif et al., 2020). В зарубежной литературе также представлены данные о том, что сигнальный путь Notch aberrантно активируется при НМКРЛ (Sharif et al., 2020) и, напротив, инактивируется при МКРЛ (Katoh, Katoh, 2020; Zhou et al., 2022).

В образцах тканей пациентов с НМКРЛ регистрируется более высокий уровень экспрессии мРНК Notch-1 (Sparaneo et al., 2016; Kiyokawa, Morimoto, 2020) и Notch-3 (Galluzzo, Vocchetta, 2011; Kiyokawa, Morimoto, 2020; Sharif et al., 2020) по сравнению с нормальной тканью легкого. Наиболее высокая частота экспрессии мРНК Notch-3 обнаружена в клетках плоскоклеточной карциномы и аденокарциномы (Galluzzo, Vocchetta, 2011; Zhou et al., 2022). Повышение экспрессии мРНК Notch-1 и Notch-3 связывают с высоким риском метастазиро-

вания в лимфатические узлы (Sparaneo et al., 2016; Kiyokawa, Morimoto, 2020) и неблагоприятным прогнозом заболевания (Chen et al., 2017; Sharif et al., 2020).

В настоящее время отсутствует единое мнение о значении в онкогенезе рецептора Notch-2 и опосредованного им сигнального каскада. Так, иммуногистохимический анализ образцов ткани опухоли пациентов с НМКРЛ показал снижение экспрессии Notch-2 по сравнению с нормальной тканью легкого (Sparaneo et al., 2016). В другом исследовании у пациентов с аденокарциномой, напротив, продемонстрировано увеличение экспрессии Notch-2 в сравнении с таковым у больных с плоскоклеточным раком. Также авторы указывают на ассоциацию высокого уровня экспрессии Notch-2 с более поздней стадией рака легкого и более высокой частотой рецидивов заболевания (Chen et al., 2017). Согласно результатам работы Мотоока с коллегами (Motooka et al., 2017), экспрессия рецептора Notch-2 в линии клеток НМКРЛ человека была аналогичной экспрессии Notch-1. При этом нокдаун гена рецептора Notch-2 в линии клеток НМКРЛ человека не сопровождался значимыми изменениями экспрессии молекул, определяющих дифференцировку, пролиферацию, миграцию и апоптоз клеток (Motooka et al., 2017).

Интересны результаты работ, оценивающих взаимосвязь нарушений сигнального пути Notch и функций белка P53, регулирующего клеточный цикл, пролиферацию и апоптоз трансформированных клеток. Так, на биоптатах опухолевой ткани пациентов с НМКРЛ без мутаций гена белка P53 установлено, что высокий уровень мРНК белка HES1 положительно коррелирует с экспрессией рецептора Notch-1 и плохим прогнозом заболевания (Kiyokawa, Morimoto, 2020). Сигнальный каскад, опосредованный рецептором Notch-1, способствует выходу клеток из апоптоза и росту клеток посредством негативной модуляции стабильности белка P53 (Sparaneo et al., 2016).

Отличительным признаком НМКРЛ является повышенная экспрессия и активация рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), связанная с плохим прогнозом и резистентностью к терапии (Baumgart et al., 2010; Pancevich-Wojtkiewicz, 2016). На линии клеток НМКРЛ показано, что одновременная активация Notch-1 и EGFR сопровождается повышением пролиферативной активности и злокачественной трансформацией клеток (Baumgart et al., 2010; Sparaneo et al., 2016). В образцах опухолевой ткани пациентов с НМКРЛ увеличение экспрессии рецепторов Notch-1, Notch-3 положительно коррелирует с повышенной экспрессией рецептора EGFR (Baumgart et al., 2010; Galluzzo, Vocchetta, 2011; Sosa Iglesias et al., 2018; Sharif et al., 2020). Нокдаун гена рецептора Notch-1 приводит к значительному снижению экспрессии клетками EGFR (Baumgart et al., 2010).

Другие исследования (George et al., 2015) указывают на супрессорную роль генов семейства *Notch* в развитии МКРЛ и их регуляторное значение в дифференцировке нейроэндокринных клеток. Так, в большинстве исследуемых образцов опухолевой ткани высокий уровень экспрессии генов белков-маркеров-нейроэндокринных клеток *CHGA* (хромогранина А) и *GRP* (гастрин-релизинг пептид) регистрировался на фоне высокой экспрессии гена ингибитора передачи сигналов Notch (гена лиганда *DLK1*) и гена фактора транскрипции *Ascl1*, индуцирующего начальные стадии опухолевой трансформации и необходимого для выживания опухолевых клеток (George et al., 2015).

Одной из потенциальных мишеней таргетной терапии опухолей является лизин-специфическая гистондеметилаза 1 (LSD1), обеспечивающая пролиферацию и метастазирование путем ингибирования опухолевого супрессора p53 (Chen et al., 2012). В эксперименте на мышах и клеточных линиях показано, что подавление активности LSD1, высоко экспрессирующейся при МКРЛ, сопровождается реактивацией передачи сигналов через Notch-1-рецептор и последующим угнетением фактора транскрипции *Ascl1* (Augert et al., 2019). На супрессорную роль сигнального пути Notch в онкогенезе при МКРЛ также указывает высокая экспрессия на поверхности опухолевых клеток ингибирующего лиганда DLL3, регулируемая *Ascl1* (Leonetti et al., 2019; Owen et al., 2019).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленных исследований подтверждают решающую роль передачи сигналов Notch в эмбриональном развитии легких, дифференцировке бокаловидных клеток и гиперпродукции слизи при ХОБЛ, гиперреактивности и ремоделировании дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, инициации и прогрессировании опухолевой трансформации клеток. Плейотропный характер Notch-опосредованных изменений указывает на необходимость дальнейшего изучения молекулярных механизмов, модулирующих сигнальный каскад. Комплексный анализ особенностей Notch-опосредованной индукции или подавления механизмов развития рассмотренных патологий позволит установить потенциальные таргетные мишени, усовершенствовать диагностические методы, а также терапевтические стратегии профилактики и лечения заболеваний органов дыхания.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках плановой темы НИР Сибирского государственного медицинского университета по программе САЕ “Молекулярная медицина” (Молекулярно-клеточные основы воспаления при социально значимой патологии).

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В работе не участвовали животные или люди в качестве объектов исследования.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ишутина О.В.* 2021. Сурфактантная система легких. Обзорная статья. Вестник ВГМУ. Т. 20. № 4. С. 7. [https://doi.org/https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7](https://doi.org/(Ishutsina O.V. 2021. The surfactant system of the lungs. A review article. Vestnik VGMU T. 20. № 4. С. 7. https://doi.org/https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7))
- Целуйко С.С., Намаконова В.С., Красавина Н.П., Чжоу С.Д., Лу Ц.* 2014. Идентификация и локализация стволовых клеток в органах дыхательной системы (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. № 52. С. 121. (*Tseluyko S.S., Namakonova V.S., Krasavina N.P., Zhou X., Li Q.* 2014. Identification and localization of stem cells in the respiratory system (review). Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. V. 52. P. 121).
- Agustí A., Vogelmeier C., Faner R.* 2020. COPD 2020: changes and challenges. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. V. 319. P. L879. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00429.2020>
- Augert A., Eastwood E., Ibrahim A.H., Wu N., Grunblatt E., Basom R., Liggitt D., Eaton K.D., Martins R., Poirier J.T., Rudin C.M., Milletti F., Cheng W.Y., Mack F., MacPherson D. et al.* 2019. Targeting NOTCH activation in small cell lung-cancer through LSD1 inhibition. Sci. Signal. V. 12. P. 2922. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aau2922>
- Bagdonas E., Raudoniute J., Bruzauskaite I., Aldonyte R.* 2015. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. V. 10. P. 995. <https://doi.org/d.s82518> <https://doi.org/10.2147/cop>
- Baumgart A., Seidl S., Vlachu P., Michel L., Mitova N., Schatz N., Specht K., Koch I., Schuster T., Grundler R., Kremer M., Fend F., Siweke J.T., Peschel S., Duister J. et al.* 2010. ADAM17 regulates the expression of the epidermal growth factor receptor by activating Notch1 extra-small cell lung cancer. Cancer Res. V. 70. P. 5368. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>
- Boucherat O., Chakir J., Jeannotte L.* 2012. The loss of Hoxa5 function promotes Notch-dependent goblet cell metaplasia in lung airways. Biol. Open. V. 1. P. 677. <https://doi.org/10.1242/bio.20121701>
- Cai W.X., Liang L., Wang L., Han J.T., Zhu X.X., Han H., Hu D.H., Zhang P.* 2014. Inhibition of Notch signaling leads to increased intracellular ROS by up-regulating Nox4 expression in primary HUVECs. Cell Immunol. V. 287. P. 129. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2013.12.009>
- Chen C.Y., Chen Y.Y., Hsieh M.S., Ho C.C., Chen K.Y., Shih J.Y., Yu C.J.* 2017. Expression of Notch Gene and Its Impact on Survival of Patients with Resectable Non-small Cell Lung Cancer. J. Cancer. V. 8. P. 1292. <https://doi.org/10.7150/jca.17741>

- Chen Y., Jie V., Yan V., Zhou K., Xiao Y. 2012. Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1): a potential molecular target for tumor therapy. *Crit. Rev. Eukaryotic Gene Expression*. V. 22. P. 53.  
<https://doi.org/10.1615/critreveukargeneexpr.v22.i1.40>
- Galluzzo P., Bocchetta M. 2011. Notch signaling in lung cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* V. 11. P. 533.  
<https://doi.org/10.1586/era.10.158>
- George J., Lim J.S., Chan S.J., Kun W., Ozretic L., Kong G., Lenders F., Lu H., Fernandez-Cuesta L., Bosco G., Muller S., Damen I., Yahchan N.S., Park K.S., Yang D. et al. 2015. Complex genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*. V. 524. P. 47.  
<https://doi.org/10.1038/nature14664>
- He Z., Wu J., Zeng X., Bao H., Liu X. 2021. Role of the Notch ligands Jagged1 and Delta4 in Th17/Treg immune imbalance in a mouse model of chronic asthma. *Exp. Lung Res.* V. 47. P. 289.  
<https://doi.org/10.1080/01902148.2021.1933653>
- Hua S., Liu F., Wang M. 2019. Emodin Alleviates the Airway Inflammation of Cough Variant Asthma in Mice by Regulating the Notch Pathway. *Med. Sci. Monit.* V. 25. P. 5621.  
<https://doi.org/10.12659/MSM.915080>
- Huang M.T., Chiu C.J., Chiang B.L. 2019. Multi-Faceted Notch in Allergic Airway Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* V. 20. P. 3508.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20143508>
- Huang Q., Han L., Lv R., Ling L. 2019. Magnolol exerts anti-asthmatic effects by regulating Janus kinase-signal transduction and activation of transcription and Notch signaling pathways and modulating Th1/Th2/Th17 cytokines in ovalbumin-sensitized asthmatic mice. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* V. 23. P. 251.  
<https://doi.org/10.4196/kjpp.2019.23.4.251>
- Kared H., Adle-Biassette H., Foïs E., Masson A., Bach J., Chateaoud L. 2006. Jagged2-expressing hematopoietic progenitors promote regulatory T cell expansion in the periphery through notch signaling. *Immunity*. V. 25. P. 823.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.09.008>
- Katoh M., Katoh M. 2020. Precision medicine for the treatment of human cancer with impaired regulation of Notch signal transmission (review). *Int. J. Mol. Med.* V. 45. P. 279.  
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4418>
- Kiyokawa H., Morimoto M. 2020. Notch signaling in the mammalian respiratory system, specifically the trachea and lungs, in development, homeostasis, regeneration, and disease. *Dev. Growth Differ.* V. 62. P. 67.  
<https://doi.org/10.1111/dgd.12628>
- Lee C.C., Lin C.L., Leu S.J., Lee Y.L. 2018. Overexpression of Notch ligand Delta-like-1 by dendritic cells enhances their immunoregulatory capacity and exerts antiallergic effects on Th2-mediated allergic asthma in mice. *Clin. Immunol.* V. 187. P. 58.  
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.10.005>
- Leonetti A., Facchinetti F., Minari R., Cortellini A., Rolfò K.D., Giovannetti E., Tiseo M. 2019. The Notch pathway in small cell lung cancer: from preclinical data to therapeutic problems. *Cell. Oncol. (Dordr.)*. V. 42. P. 261.  
<https://doi.org/10.1007/s13402-019-00441-3>
- Lim J.S., Ibaseta A., Fischer M.M., Cancilla B., O'Young G., Cristea S., Luca V.C., Yang D., Jahchan N.S., Hamard C., Antoine M., Wislez M., Kong C., Cain J., Liu Y.W. et al. 2017. Intratumoural heterogeneity generated by Notch signalling promotes small-cell lung cancer. *Nature*. V. 545. P. 360.  
<https://doi.org/10.1038/nature22323>
- Limbourg F.P., Takeshita K., Radtke F., Bronson R.T., Chin M.T., Liao J.K. 2005. Essential role of endothelial Notch1 in angiogenesis. *Circulation*. V. 111. P. 1826.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000160870.93058.DD>
- Lin C.L., Huang H.M., Hsieh C.L., Fan C.K., Lee Y.L. 2019. Jagged1-expressing adenovirus-infected dendritic cells induce expansion of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and alleviate T helper type 2-mediated allergic asthma in mice. *Immunology*. V. 156. P. 199.  
<https://doi.org/10.1111/imm.13021>
- Luo J., Li L., Hu D., Zhang X. 2020. LINC00612/miR-31-5p/Notch1 Axis Regulates Apoptosis, Inflammation, and Oxidative Stress in Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cells Induced by Cigarette Smoke Extract. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* V. 15. P. 2049.  
<https://doi.org/10.2147/COPD.S255696>
- Ma J., Rubin B.K., Voynow J.A. 2018. Mucins, Mucus, and Goblet Cells. *Chest*. V. 154. P. 169.  
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.008>
- Morianos I., Semitekolou M. 2020. Dendritic Cells: Critical Regulators of Allergic Asthma. *Int. J. Mol. Sci.* V. 21. P. 7930.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21217930>
- Morimoto M., Liu Z., Cheng H.T., Winters N., Bader D., Kopan R. 2010. Canonical Notch signaling in the developing lung is required for determination of arterial smooth muscle cells and selection of Clara versus ciliated cell fate. *J. Cell. Sci.* V. 123. P. 213.  
<https://doi.org/10.1242/jcs.058669>
- Motooka Y., Fujino K., Sato Y., Kudoh S., Suzuki M., Ito T. 2017. Pathobiology of Notch2 in lung cancer. *Pathology*. V. 49. P. 486.  
<https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.05.005>
- Nie Y., Yang B., Hu J., Zhang L., Ma Z. 2021. Bruceine D ameliorates the balance of Th1/Th2 in a mouse model of ovalbumin-induced allergic asthma via inhibiting the NOTCH pathway. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. V. 49. P. 73.  
<https://doi.org/10.15586/aei.v49i6.499>
- Ostedgaard L.S., Moninger T.O., McMenimen J.D., Sawin N.M., Parker C.P., Thornell I.M., Powers L.S., Gansemer N.D., Bouzek D.C., Cook D.P., Meyerholz D.K., Abou Alaiwa M.H., Stoltz D.A., Welsh M.J. 2017. Gel-forming mucins form distinct morphologic structures in airways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 114. P. 6842.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1703228114>
- Owen D.H., Giffin M.J., Baylis J.M., Smith M.D., Carbone D.P., On K. 2019. DLL3: a new target in small cell lung cancer. *J. Hematol. Oncol.* V. 12. P. 61.  
<https://doi.org/10.1186/s13045-019-0745-2>

- Pancevich-Wojtkiewicz J.* 2016. Epidermal growth factor receptor and notch signaling in non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* V. 5. P. 3572.  
<https://doi.org/10.1002/cam4.944>
- Qin X., Zhang Z., Xu H., Wu Y.* 2011. Notch signaling protects retina from nuclear factor- $\kappa$ B- and poly-ADP-ribose-polymerase-mediated apoptosis under high-glucose stimulation. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* V. 43. P. 703.  
<https://doi.org/10.1093/abbs/gmr069>
- Sharif A., Shaji A., Chammaa M., Pawlik E., Fernandez-Valdivia R. Sharif A. et al.* 2020. Notch Transduction in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* V. 21. P. 5691.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21165691>
- Sinha K., Das J., Pal P.B., Sil P.S.* 2013. Oxidative stress: mitochondrial-dependent and mitochondrial-independent pathways of apoptosis. *Arch. Toxicol.* V. 87. P. 1157.  
<https://doi.org/10.1007/s00204-013-1034-4>
- Small R. J., Bacmeister J., Bailey D., Baker A., Bishop S., Bryan F., Caron J., Dennis J., Gent P., Hsu H.M., Jochum M., Lawrence D., Muñoz E., diNezio P., Scheitlin T. et al.* 2014. A new synoptic scale resolving global climate simulation using the community earth system model. *J. Adv. Model. Earth Syst.* V. 6. P. 1065.  
<https://doi.org/10.1002/2014MS000363>
- Sosa Iglesias V., Juranno L., Dubois L.J., Theis J., Voice M.* 2018. Drug resistance in non-small cell lung cancer: potential for targeting NOTCH? *Front. Oncol.* V. 8. P. 267.  
<https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00267>
- Sparaneo A., Fabrizio F.P., Muscarella L.A.* 2016. Transmission of Nrf2 and Notch signals in lung cancer: near the intersection. *Oxid. Med. Cell. Longev.* V. 2016. P. 7316492.  
<https://doi.org/10.1155/2016/7316492>
- Tindemans I., van Schoonhoven A., KleinJan A., de Bruijn M.J., Lukkes M., van Nimwegen M., van den Branden A., Bergen I.M., Corneth O.B., van IJcken W.F., Stadhouders R., Hendriks R.W.* 2020. Notch signaling licenses allergic airway inflammation by promoting Th2 cell lymph node egress. *J. Clin. Invest.* V. 130. P. 3576.  
<https://doi.org/10.1172/JCI128310>
- Tsao P., Wei S., Wu M., Huang M., Lin H., Lee M.* 2011. Notch signaling prevents mucous metaplasia in mouse conducting airways during postnatal development. *Development.* V. 138. P. 3533.  
<https://doi.org/10.1242/dev.063727>
- Wang Y., Xu J., Meng Y., Adcock I.M., Yao X.* 2018. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* V. 13. P. 3341.  
<https://doi.org/10.2147/COPD.S176122>
- Whitsett J.A.* 2018. Airway Epithelial Differentiation and Mucociliary Clearance. *Ann. Am. Thorac. Soc.* V. 15. P. S143.  
<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201802-128AW>
- Yu L., Li J.* 2022. Punicalagin Alleviates Aged Bronchial Asthma by Inhibiting Th2 Differentiation through IL-4/STAT6 and Jagged1/Notch Pathways. *J. Healthc. Eng.* V. 2022. P. 1184677.  
<https://doi.org/10.1155/2022/1184677>
- Zeng Z., Wang L., Ma W., Zheng R., Zhang H., Zeng X., Zhang H., Zhang W.* 2019. Inhibiting the Notch signaling pathway suppresses Th17-associated airway hyperresponsiveness in obese asthmatic mice. *Lab. Invest.* V. 99. P. 1784.  
<https://doi.org/10.1038/s41374-019-0294-x>
- Zhou B., Lin W., Long Y., Yang Y., Zhang H., Wu K., Chu Q.* 2022. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct. Target. Ther.* V. 7. P. 95.  
<https://doi.org/10.1038/s41392-022-00934-y>
- Zong D., Ouyang R., Li J., Chen Y., Chen P.* 2016. Notch signaling in lung diseases: focus on Notch1 and Notch3. *Ther. Adv. Respir. Dis.* V. 10. P. 468.  
<https://doi.org/10.1177/1753465816654873>

## The Role of the Notch Signaling Pathway in the Pathogenesis of Lung Diseases of Non-infectious Etiology

V. A. Serebryakova<sup>a, \*</sup>, A. E. Sanina<sup>b</sup>, O. I. Urazova<sup>b, c</sup>, A. A. Gadzhiev<sup>b</sup>, and E. P. Stepanova<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Pharmacology Department of Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia

<sup>b</sup>Pathophysiology Department of Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia

<sup>c</sup>Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, Tomsk, 634050 Russia

<sup>d</sup>Tomsk Phthisiopulmonological Medical Center, Tomsk, 634009 Russia

\*e-mail: serebryakova-val@mail.ru

A review of current literature data on the significance of the Notch signaling pathway in the mechanisms of the development of diseases of the respiratory system – chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma (BA) and lung cancer is presented. In studies of lung tissue samples of patients with COPD and lung tissues of mice, it was found that activation of the Notch signaling pathway promotes metaplasia and increases the functional activity of goblet cells, protects epithelial cells from apoptosis and oxidative stress. Suppression of the Notch–Jagged1/Jagged2 pathway is associated with the transdifferentiation of club-shaped cells into ciliated ones. In patients with AD, the Notch signaling pathway promotes differentiation of Th2 lymphocytes. In the ovalbumin-induced bronchial asthma model, the Notch cascade increases the imbalance of Th17/Treg lymphocyte populations, the production of IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, the formation of allergen-specific IgE, eosinophilic infiltration and metaplasia of goblet-shaped epithelial cells of the respiratory tract. A decrease in the concentration of IgE, Th2-type cytokines (IL-4, IL-5, IL-13), an increase in the number of Treg cells and the level of TGF $\beta$  in bronchoalveolar lavage in mice with asthma, mediated by the introduction of dendritic cells expressing the ligands DLL1 and Jagged1, indicates the protective role of the Notch signaling pathway. On samples of tumor tissue and cell lines of non-small cell lung cancer,

it was found that an increase in the expression of Notch-1 and Notch-3 mRNA is associated with increased proliferative activity, malignant cell transformation, a high risk of metastasis to lymph nodes and an unfavorable prognosis of the disease. In the samples of tumor tissue of small cell lung cancer, an increase in the expression of the Notch ligand DLK1 signaling inhibitor gene, the Ascl1 transcription factor gene and lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1) was recorded. Suppression of LSD1 activity is accompanied by reactivation of signaling via Notch-1 receptor and subsequent inhibition of the transcription factor Ascl1, which induces the initial stages of tumor transformation.

*Keywords:* Notch, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, lung cancer