Механизмы нарушения контроля бронхиальной астмы при применении β_2-агонистов

Васьковский Н.В., Куликов Е.С.

Mechanisms of bronchial asthma control disturbance in using β_2-agonists

Vas'kovsky N.V., Koulikov Ye.S.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Васьковский Н.В., Куликов Е.С.

Несмотря на исключительно высокую клиническую эффективность β_2-агонистов при бронхоспазме, регулярное их применение ассоциировано со снижением уровня контроля бронхиальной астмы и развитием тяжелых и жизнеугрожающих состояний, что связано с повышением бронхиальной гиперреактивности, развитием частичной толерантности, повышенной аллергенной нагрузкой и маскировкой симптомов ухудшения заболевания. Развитие толерантности к β_2-агонистам и повышение чувствительности бронхов к бронхоконстрикторным стимулам имеют в своей основе специфические механизмы, включая десенситизациию β_2-адренорецептора, увеличение экспрессии фосфолипазы-Cβ и до конца не изученные механизмы, связанные с вариантами гена β_2-AP.

Ключевые слова: β_2-адренорецептор, бронхиальная астма, β_2-агонисты, контроль, десенситизация.

Despite exclusively high clinical efficacy of β_2-agonists in bronchospasm, their regular using is associated with increased level of bronchial asthma control and the development of severe and life-threatening states which in turn is associated with increasing bronchial hyper-reactivity, development of partial tolerance, increased allergic load and masking of the disease aggravation. Development of tolerance to β_2-agonists and increasing sensibility of bronchi to bronchoconstrictive stimuli are based on specific mechanisms including desensitization of β_2-adrenoreceptor, increasing expression of Cβ phospholipase and mechanisms associated with gene AP variants which are not studied enough.

Key words: β_2-adrenoreceptor, bronchial asthma, β_2-agonists, control, desensitization.

УДК 616.248:615.234

Ингаляционные β_2-адреномиметики являются наиболее эффективными бронхолитиками, используемыми в настоящее время, и имеют широкий спектр применения в самых различных клинических ситуациях при лечении бронхиальной астмы (БА). Несмотря на исключительно высокую клиническую эффективность β_2-агонистов при бронхоспазме, регулярное их применение ассоциировано со снижением уровня контроля БА, включая ухудшение утренней пиковой скорости выдоха, увеличение бронхиальной гиперреактивности, частоты симптомов заболевания [10, 22]. Ингаляционные β_2-адреномиметики до сих пор продолжают оставаться в центре внимания как препараты, потенциально способные влиять на смертность при БА.

Ухудшение контроля БА и развитие тяжелых жизнеугрожающих состояний при регулярном применении β_2-агонистов может быть следствием повышения бронхиальной гиперреактивности, развития частичной толерантности, повышенной аллергенной нагрузки и маскировки симптомов течения БА. Вероятно, эти факторы, определяющие негативное влияние регулярной терапии β_2-агонистами на течение астмы, могут быть тесно взаимосвязаны. Однако если повышение аллергенной нагрузки и маскировка признаков снижения контроля астмы являются «естественным» последствием бронходилатирующего действия адреномиметиков, то развитие толерантности к β_2-агонистам и повышение чувствительности бронхов к бронхоконстрикторным стимулам могут иметь в

своей основе специфические механизмы, рассмотренные ниже.

Механизм действия β_2-агонистов

Действие β_2-агонистов заключается в расслаблении гладкомышечных клеток (ГМК) бронхов посредством прямой стимуляции β_2-адренорецепторов (β_2-АР). β_2-Агонистзависимая бронходилатация происходит через последовательную активацию β_2-АР, G_s-белка и аденилатциклазы. Последняя катализирует превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) [25], активирующий протеинкиназу А (ПКА) [27]. Активированная ПКА, в свою очередь, фосфорилирует ряд внутриклеточных белков, что сопровождается снижением концентрации внутриклеточного кальция и расслаблением ГМК бронхов. Ген белка β_2-АР расположен в длинном плече хромосомы 5 (q31—32). Он принадлежит к семейству рецепторов, ассоциированных с G-белком, и опосредует действие катехоламинов во многих клетках и тканях организма. β_2-АР имеет в своем составе экстрацеллюлярный аминокислотный остаток, 7 трансмембранных доменов, 3 интрацеллюлярные и 3 экстрацеллюлярные петли и интрацеллюлярный карбоксильный конец.

Взаимодействие с β_2-агонистом приводит к стабилизации рецептора в определенном конформационном состоянии, что обеспечивает активацию гетеротримерного G-белка на внутренней поверхности клеточной мембраны. В неактивной форме G-белок находится в виде тримера, состоящего из α-, β- и γ-субъединиц. При взаимодействии агониста с β_2-АР происходит стабилизация конформации рецептора и активация G-белка. При этом гуанозиндифосфат (ГДФ) на α-субъединице обменивается на гуанозинтрифосфат (ГТФ), в то время как β- и γ-субъединицы диссоциируют от активированной α-субъединицы. Комплекс Gα-ГТФ и свободный Gβ,γ-комплекс независимо воздействуют на эффекторы, от которых зависит активность вторичных мессенджеров.

Длительность передачи внутриклеточного сигнала определяется скоростью гидролиза ГТФ и длительностью последующей реассоциации Gα-ГДФ и Gβ,γ [28]. Согласно последним данным, 16 генов кодируют Gα-субъединицу, 5 генов — Gβ- и 12 генов кодируют Gγ-субъединицы [28]. Gα-субъединица содержит два домена: домен ГТФазы, в котором происходит гидролиз ГТФ, и спиральный домен, связывающий ГТФ. Строение спирального домена Gα-субъединицы отличается у представителей различных семейств G-белков, и данное различие может являться морфологическим субстратом специфичности рецептора и его избирательного действия через определенные эффекторы. В зависимости от строения Gα-субъединицы G-белки делятся на семейства: G_s, G_i, G_q [28]. Каждое семейство G-белков связано с определенными внутриклеточными посредниками. Так, при передаче внутриклеточного сигнала через G_s-белок происходит активация аденилатциклазы, повышение уровня цАМФ и, как следствие, расслабление ГМК и бронходилатация [25]. Внутриклеточная передача сигнала через G_i-белок приводит к угнетению аденилатциклазы, снижению уровня цАМФ и бронхоконстрикции [28]. При физиологических условиях сигнал от β_2-АР во внутрь клетки идет исключительно через G_s-белок. Однако при длительной стимуляции рецептора может происходить ПКА-зависимое фосфорилирование β_2-АР, что дает последнему возможность соединяться с G_i-белком и вызывать снижение уровня внутриклеточного цАМФ [29, 33]. G_q-белки увеличивают выработку фосфолипазой С инозитол-1,4,5-трифосфата (ИЗФ), который открывает кальциевые каналы, что приводит к повышению уровня внутриклеточного кальция и, как следствие, к сокращению ГМК [6].

В пределах ткани легких β_2-АР расположены не только на поверхности гладкомышечных клеток дыхательных путей, но и на эпителии, подслизистых железах, сосудах, нервных волокнах, макрофагах, эозинофилах и тучных клетках. Поэтому, кроме расслабления гладких мышц бронхов, β_2-агонисты имеют ряд других эффектов: они ингибируют высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов, снижают эффект холинергической нейротрансмиссии и повышают мукоцилиарный клиренс.

Плотность рецептора на поверхности клетки регулируется многими факторами, включающими влияние кортикостероидов и факторов воспаления. Так, кортикостероиды увеличивают экспрессию β_2-АР, повышая транскрипцию гена рецептора, в то время как провоспалительные цитокины могут снижать количество рецепторов.

В основе нежелательных эффектов регулярного применения β_2-агонистов (развития толерантности и повышения чувствительности бронхов к бронхоконст-

рикторным стимулам) могут лежать: десенситизация β_2-АР, увеличение экспрессии фосфолипазы С-β и до конца не изученные механизмы, связанные с вариантами гена белка β_2-АР.

Длительная активация β_2-АР агонистами приводит к ограничению функции рецептора — десенситизации, что является результатом целого ряда связанных процессов, включающих фосфорилирование рецептора ПКА G-рецепторной киназой (ГРК), переключение передачи внутриклеточного сигнала с G_s- на G_i-белки и снижение экспрессии рецептора на поверхности клетки. Выделяют две формы десенситизации β_2-АР: гомологичную и негомологичную. Гомологичная десенситизация является агонистспецифичной, т.е. изменения затрагивают только активированный β_2-АР. При негомологичной десенситизации активация одного рецептора приводит к десенситизации других. В негомологичной десенситизации β_2-АР основную роль играет ПКА, в то время как ГРК отводится основная роль в гомологичной десенситизации.

Гомологичная десенситизация β_2-АР

Одним из механизмов десенситизации β_2-АР является фосфорилирование рецептора киназа G-зависимых рецепторов (ГРК). При этом ГРК специфически распознает G-опосредованный рецептор, связанный с агонистом [20]. Затем к фосфорилированному комплексу β_2-АР с β_2-агонистом присоединяется белок β-аррестин, вызывающий стерическое ингибирование взаимодействия β_2-АР с G_s-белком. Таким образом, β_2-АР теряет свою способность передавать сигнал внутрь клетки. Кроме того, β-аррестин, присоединенный к комплексу β_2-агониста с фосфорилированным β_2-АР, способствует его взаимодействию с цитозольными компонентами, запускающими эндоцитоз рецептора [3]. Впоследствии β_2-АР, подвергшийся эндоцитозу, может разрушаться лизосомальными ферментами [2] либо проходить дефосфорилирование и возвращаться в плазматическую мембрану (процесс ресенситизации). Предполагается, что при регулярном применении

β_2-агонистов баланс процессов десенситизации и ресенситизации рецептора смещен в сторону десенситизации с последующим лизосомальным разрушением β_2-АР.

Кроме того, уменьшению чувствительности к терапии β_2-агонистами вследствие десенситизации и лизосомальной деградации β_2-АР может способствовать ингибирование транскрипционными факторами (TGF-β_1) синтеза новых β_2-АР [14].

Особый интерес представляет способность β-аррестина облегчать белковое взаимодействие фосфорилированного β_2-АР с двумя типами МАП-киназ [8, 29] с последующей их активацией. МАП-киназы способствуют экспрессии эозинофильных хемотаксических факторов (эотаксина, RANTES), а также некоторых других хемокинов гладкомышечными клетками воздухоносных путей [9]. Провоспалительные хемокины активируют процессы воспаления в слизистой бронхов, увеличивают экспрессию G_i-белка и способствуют переключению передачи внутриклеточного сигнала с G_s-белка на G_i-белок [13], что противодействует расслаблению ГМК бронхов. Кроме того, активация МАП-киназ сопровождается увеличением экспрессии ГРК.

Негомологичная десенситизация β_2-АР

В основе β_2-АР-зависимого расслабления гладкомышечных клеток бронхов лежит повышение уровня цАМФ [25] и активация ПКА [27], главный эффект которой заключается в блокировании различных звеньев сигнала сокращения ГМК бронхов. ПКА фосфорилирует киназу легких цепей миозина (КЛЦМ), что снижает сродство КЛЦМ с кальмодулином и вызывает расслабление ГМК. ПКА фосфорилирует рецепторы ИЗФ, вызывая снижение чувствительности к ИЗФ, и тем самым препятствует мобилизации кальция из внутриклеточного депо [31]. Также ПКА фосфорилирует кальцийзависимые калиевые каналы в гладкомышечных клетках [12], увеличивает вероятность открытия этих каналов, что вызывает выход калия во внеклеточное пространство и реполяризацию мембраны с последующим расслаблением ГМК.

Иные эффекты наблюдаются при длительной стимуляции рецептора агонистами: ПКА фосфорилирует β_2-АР, что снижает взаимодействие рецептора с его эффекторными системами (G_s-белком) и способствует переключению передачи внутриклеточного сигнала с G_s- на G_i-белок [29, 33]. Переключение сигнала на G_i-белок подавляет активность аденилатциклазы, что приводит к снижению уровня внутриклеточного цАМФ и преобладанию процессов, повышающих уровень внутриклеточного кальция и вызывающих сокращение ГМК.

Необходимо отметить, что рассмотренные механизмы десенситизации β_2-АР реализуются независимо друг от друга, поскольку блокирование одного из них не влияет на активность другого. Тот факт, что после отмены полного β_2-агониста (фенотерола) нежелательные эффекты его регулярного применения сохраняются длительное время, когда десенситизация β_2-АР должна прекратиться, позволяет предположить существование некоторых отличных от десенситизации механизмов нарушения контроля астмы при регулярном использовании β-адреномиметиков [22].

Увеличение экспрессии фосфолипазы-Cβ в ответ на терапию β_2-агонистами

В недавно опубликованном исследовании было предложено альтернативное десенситизации объяснение негативных последствий регулярного применения β_2-агонистов [16]. Удалось установить, что у мышей со сверхэкспрессией β_2-АР непрерывная активация этого рецептора ведет к увеличению экспрессии ФЛ-Cβ в гладкомышечных клетках дыхательных путей [16]. При этом ФЛ-Cβ активируется главным образом через G_q-опосредованные рецепторы (рецепторы к гистамину, брадикинину, лейкотриенам) и в меньшей степени — β- и γ-субъединицами G_i-белка, через который реализуют свой эффект рецепторы к ацетилхолину и тромбоксанам. Активированная ФЛ-Cβ гидролизует фосфотидилинозитол-4,5-дифосфат (ФИ2Ф) на два внутриклеточных посредника — ДАГ и ИЗФ [6]. Мембраносвязанный ДАГ запускает работу протеинкиназы С (ПКС) [23], активирующей МАП-киназы, которые через промитогенные факторы транскрипции способствуют процессам синтеза в ГМК и пролиферации этих клеток [18], что в итоге может усиливать ответ на бронхоконстрикторные стимулы. Кроме того, ПКС и МАП-киназы могут фосфорилировать и тем самым увеличивать каталитическую активность фосфолипазы A_2 ($ФЛА_2$), которая в присутствии ионов кальция закрепляется на цитоплазматической или ядерной мембране и вызывает высвобождение арахидоновой кислоты [19]. Арахидоновая кислота с помощью липоксигеназы преобразуется в лейкотриены, способствующие процессам воспаления и констрикции бронхов при БА. Другой продукт гидролиза ФИ2Ф — ИЗФ — соединяется с соответствующими рецепторами на мембранах эндоплазматического ретикулума, за которыми находится избыток кальция [6], вызывает их активацию и, как следствие, выход кальция в цитозоль и сокращение ГМК.

Таким образом, регулярное использование β_2-агонистов может приводить к усилению эффекта медиаторов, вызывающих сокращение ГМК (гистамин, лейкотриены, ацетилхолин, тромбоксан), действующих через ФЛ-Cβ.

Влияние полиморфизма гена β_2-АР

Существуют данные, что полиморфизм гена белка β_2-АР может оказывать влияние на течение БА. На данный момент идентифицировано девять однонуклеотидных полиморфизмов этого гена. Наиболее полно описаны и изучены два полиморфизма аминокислотной последовательности в положении 16 (Арг16Гли) и в положении 27 (Глу27Глн).

Было показано, что регулярное использование β_2-агонистов сопровождается снижением показателей функции легких у пациентов, гомозиготных по полиморфизму Арг16, в то время как полиморфизм в позиции 27 не сопровождался снижением пиковой скорости выдоха при регулярной стимуляции рецептора β_2-агонистами [11]. Кроме того, гомозиготы по полиморфизму Арг16 имели достоверно большую частоту обострений в течение курса лечения сальбутамолом в сравнении с плацебо [26]. Гаплотип Гли16Глн27 ассоциирован с большим количеством эпизодов свистящего дыхания и эпизодов ночного кашля в сравнении с гаплотипом Арг16Глн27 [11]. Аллель Гли16 более чем в два раза увеличивает риск развития ночной астмы и тяжелых форм БА. Также данный генотип ассоциирован с меньшей восприимчивостью β_2-АР к эндогенным катехоламинам [21].

Исследования *in vitro* показали, что полиморфизм Гли16 гена белка β_2-АР может определять степень снижения экспрессии β_2-АР в ответ на длительную стимуляцию β_2-агонистами [4, 5]. Так, полиморфизм гена

β_2-АР Гли16 ассоциирован с повышенным угнетением экспрессии β_2-АР в сравнении с генотипом Арг16, в то время как генотип Глу27 определяет некоторую устойчивость к угнетению экспрессии в сравнении с генотипом Глн27 [21]. У здоровых волонтеров, гомозиготных по генотипу Гли16, воздействие высоких доз ингаляционных β_2-агонистов приводило к угнетению экспрессии и функциональной десенситизации β_2-АР на поверхности клеток в сравнении с генотипом Арг16

[30]. У пациентов с астмой, гомозиготных по полиморфизму Гли16, получающих формотерол на регулярной основе, наблюдалось значительно более выраженное снижение плотности β_2-АР на поверхности клеток в сравнении с полиморфизмом Арг16 [24]. Кроме того, было показано, что полиморфизм Гли16 ассоциирован со сниженным бронходилатационным эффектом сальбутамола у детей [15], а генотип Глу27 ассоциирован с более низкой бронхиальной гиперреактивностью в тесте с метахолином [1, 7].

Влияние полиморфизма гена белка β_2-АР на течение БА может быть также связано с изменением активности некоторых регуляторных пептидов. Так была показана связь полиморфизма Арг16 и полиморфизма 5' лидирующего цистрона гена β_2-АР, кодирующего белок, влияющий на трансляцию гена β_2-АР [17].

Заключение

Клинические и эпидемиологические исследования позволили установить, что применение β_2-агонистов может быть ассоциировано со снижением контроля заболевания и развитием тяжелых и жизнеугрожающих обострений астмы. Имеющиеся данные позволяют говорить о том, что вероятность развития неблагоприятных исходов выше при применении неселективных и (или) полных агонистов β-адренорецепторов и при использовании высоких доз. Именно с такими препаратами (высокодозовые изопреналин и фенотерол) была связана высокая смертность от астмы в 60-х и
70-х гг. прошлого века [22]. Большинство негативных клинических эффектов β_2-адреномиметиков описано для неселективных и полных агонистов, однако есть все основания предполагать, что эти эффекты являются характерными для всего класса данных лекарственных средств. Не являются исключением и длительнодействующие β_2-агонисты. Как было показано, у пациентов, не получавших терапию ингаляционными кортикостероидами, применение длительнодействующих β_2-агонистов может сопровождаться увеличением частоты жизнеугрожающих состояний, связанных с астмой [32].

Не следует воспринимать результаты исследований, демонстрирующих негативные эффекты β_2-агонистов, как повод для отказа от применения этих лекарственных средств. Во-первых, потому что эти эффекты могут быть блокированы ингаляционными кортикостероидами, которые, благодаря выраженному противовоспалительному эффекту, способны предотвращать развитие обострений астмы и ухудшение бронхиальной гиперреактивности. Кроме того, ингаляционные кортикостероиды, активируя экспрессию гена β_2-адренорецептора, препятствуют развитию толерантности к β_2-адреномиметикам. Во-вторых, потому что не существует доказательств того, что применение этих препаратов в соответствии с современными рекомендациями (использование β_2-агонистов короткого действия только по потребности, а длительнодействующих β_2-агонистов — только в сочетании с ингаляционными кортикостероидами) способно нанести вред пациентам.

Литература

1. *Dewar J., Wilkinson J., Wheatley A. et al.* The glutamine 27 beta2-adrenoceptor polymorphism is associated with elevated IgE levels in asthmatic families // J. Allergy Clin. Immunol. 1997. V. 100. P. 261—265
2. *Gagnon A.W., Kallal L., Benovic J.L.* Role of clathrin-mediated endocytosis in agonist-induced down-regulation of the beta2-adrenergic receptor // J. Biol. Chem. 1998. V. 273. P. 6976—6981.
3. *Goodman O.B., Jr, Krupnick J.G., Santini F. et al.* Beta-arrestin acts as a clathrin adaptor in endocytosis of the beta2-adrenergic receptor // Nature. 1996. V. 383 P. 447—450.
4. *Green S.A., Turki J., Innis M. et al.* Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties // Biochemistry. 1994. V. 33 (32). P. 9414—9423.
5. *Green S.A., Turki J., Vegarno P. et al.* Influence of beta 2-adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airways smooth muscle cells // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1995. V. 13. P. 25—33.
6. *Hakonarson H., Grunstein M.M.* Regulation of second messengers associated with airway smooth muscle contraction and relaxation // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. P. S115—S122.
7. *Hall I.P., Wheatley A., Wilding P. et al.* Association of the Glu-27 beta2 adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects // Lancet. 1995. V. 345. P. 1213-1214.
8. *Hall R.A., Lefkowitz R.J.* Regulation of G protein-coupled receptor signaling by scaffold proteins // Circ. Res. 2002. V. 91. P. 672—680.
9. *Hallsworth M.P., Moir L.M., Lai D., Hirst S.J.* Inhibitors of mitogen-activated protein kinases differentially regulate eosinophil-activating cytokine release from human airway smooth muscle // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 688—697.
10. *Hancox R.J., Sears M.R., Taylor D.R.* Polymorphism of the beta2-adrenoceptor and the response to long-term beta2-agonist therapy in asthma // Eur. Respir. J. 1998. V. 11. P. 589—593.

11. *Israel E., Drazen J.M., Liggett S.B. et al.* The effect of polymorphisms of the β_2-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 162. P. 75—80.
12. *Kume H., Hall I.P., Washabau R.J. et al.* Beta-adrenergic agonists regulate KCa channels in airway smooth muscle by cAMP-dependent and -independent mechanisms // J. Clin. Invest. 1994. V. 93 (1). P. 371—379.
13. *Mak J.C., Hisada T., Salmon M. et al.* Glucocorticoids reverse IL-1beta-induced impairment of beta-adrenoceptor-mediated relaxation and up-regulation of G-protein-coupled receptor kinases // Br. J. Pharmacol. 2002. V. 135. P. 987—996.
14. *Mak J.C., Rousell J., Haddad E.B., Barnes P.J.* Transforming growth factor-beta1 inhibits beta2-adrenoceptor gene transcription // Arch. Pharmacol. 2000. V. 362. P. 520—525.
15. *Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M. et al.* Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing // J. Clin. Invest. 1997. V. 100. P. 3184—3188.
16. *McGraw D.W., Almoosa K.F., Paul R.J. et al.* Antithetic regulation by β-adrenergic receptors of Gq receptor signaling via phospholipase C underlies the airway β-agonist paradox // J. Clin. Invest. 2003. V. 112. P. 619—626.
17. *McGraw D.W., Forbes S.L., Kramer L.A., Liggett S.B.* Polymorphisms of the 5' leader cistron of the human beta 2-adrenergic receptor regulate receptor expression // J. Clin. Invest. 1998. V. 102. P. 1927—1932.
18. *Page K., Hershenson M.B.* Mitogen-activated signaling and cell cycle regulation in airway smooth muscle // Front. Biosci. 2000. V. 5. P. D258—D267.
19. *Pang L., Knox AJ.* PGE2 release by bradykinin in human airway smooth muscle cells: involvement of cyclooxygenase-2 induction // Am. J. Physiol. 1997. V. 273. P. L1132—L1140.
20. *Penn R.B., Panettieri R.A., Jr, Benovic J.L.* Mechanisms of acute desensitization of the β_2AR-adenylyl cyclase pathway in human airway smooth muscle // Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 1998. V. 19. P. 338—348.
21. *Sang-Hoon Kim, Sun-Young Oh, Heung-Bum Oh et al.* Association of beta2-adrenoreceptor polymorphisms with nocturnal cough among atopic subjects but not with atopy and nonspecific bronchial hyperresponsiveness // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. V. 109. P. 630—635.
22. *Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. et al.* Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma // Lancet. 1990. V. 336. P. 1391—1396.
23. *Somlyo A.P., Somlyo A.V.* Signal transduction and regulation in smooth muscle // Nature. 1994. V. 372 P. 231—236.
24. *Tan K.S., Hall I.P., Dewar J. et al.* Beta 2-adrenoceptor polymorphism is associated with susceptibility to bronchodilator desensitization in moderately severe stable asthmatics // Lancet. 1997. V. 350. P. 995—999.
25. *Taussig R., Zimmermann G.* Type-specific regulation of mammalian adenylyl cyclases by G protein pathways // Adv. Second Messenger Phosphoprotein. Res. 1998. V. 32 P. 81—98.
26. *Taylor D.R., Drazen J.M., Herbison G.P. et al.* Asthma exacerbations during long-term β-agonist use: influence of β_2-adrenergic receptor polymorphism // Thorax. 2000. V. 55. P. 762—767.
27. *Taylor S.S., Buechler J.A., Yonemoto W.* cAMP-dependent protein kinase: framework for a diverse family of regulatory enzymes // Annu. Rev. Biochem. 1990. V. 9. P. 971—1005.
28. *Theresa M., Cabrera-Vera J.* Insights into G protein Structure, Function, and Regulation // Endocrine Reviews. 2003. V. 24 (6). P. 765—781.
29. *Tohgo A., Choy E.W., Gesty-Palmer D. et al.* The stability of the G protein-coupled receptor-beta-arrestin interaction determines the mechanism and functional consequence of ERK activation // J. Biol. Chem. 2003. V. 278. P. 6258—6267.
30. *Turki J., Green S.A., Newman K.B. et al.* Human lung cell beta-adrenergic receptors desensitize in response to *in vivo* administered beta-agonist // Am. J. Physiol. 1995. V. 269. P. 709—714.
31. *Wojcikiewicz R.J., Luo S.G.* Phosphorylation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors by cAMP-dependent protein kinase // J. Biol. Chem. 1998. V. 273(10). P. 5670—5677.
32. *Wooltorton E.* Long-acting β_2-agonists in asthma: safety concerns // Can. Med. Association J. 2005. V. 173. P. 1030—1031.
33. *Zhu W.Z., Zheng M., Koch W.J. et al.* Dual modulation of cell survival and cell death by beta(2)-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. V. 98. P. 1607—1612.

Поступила в редакцию 13.01.2006 г.