

## ОСОБЕННОСТИ РЕЦЕПТОРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ И М-ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.В. Ерёменко<sup>1</sup>, К.А. Зыков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

*Одну из ведущих ролей в патогенезе бронхообструктивной патологии играет взаимодействие бета-адренергической и М-холинергической рецепторных систем. Взаимодействие М3-холинорецепторов и бета2-рецепторов в легких можно охарактеризовать как функциональный антагонизм. Активация М3 способна приводить к десенситизации бета2-рецепторов, которые в свою очередь также ограничивают действие М3-рецепторов различными способами. При этом М2-холинорецепторы выступают в роли ауторецепторов. С одной стороны, они ограничивают бронхоконстрикцию, вызванную изменением конформации М3-холинорецептора, с другой — способны подавлять избыточный бронхорелаксирующий эффект, возникающий при активации бета2-рецептора. Понимание механизмов данных взаимодействий поможет объяснить патогенез бронхообструктивных заболеваний, оптимизировать существующие схемы терапии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы, откроет возможности для разработки новых групп препаратов.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, бета-рецепторы, холинорецепторы, бета-агонисты, М-холинолитики.

**(Для цитирования:** Ерёменко А.В., Зыков К.А. Особенности рецепторных взаимодействий бета-адренергической и М-холинергической систем в патогенезе развития бронхообструктивных заболеваний. *Клиническая практика*. 2020;11(3):68–74. doi: 10.17816/clinpract35134)

## BETA-ADRENERGIC AND M-CHOLINERGIC RECEPTOR INTERACTIONS IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

A.V. Eremenko<sup>1</sup>, K.A. Zykov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

*The crosstalk between the beta-2-adrenoceptor and M- cholinoreceptor systems in the airways plays one of the main roles in the pathogenesis of bronchoobstructive diseases. The interaction of M3-cholinergic receptors and beta2-receptors in the lungs can be characterized as functional antagonism. M3 activation can lead to desensitization of beta2 receptors. Beta2 receptors also limit the action of M3 receptors in various ways. In this case, M2 cholinergic receptors act as autoreceptors. On the one hand, they limit bronchoconstriction caused by a change in the conformation of the M3 cholinergic receptor, and, on the other hand, they are able to suppress the excessive bronchorelaxing effect that occurs when a beta2 receptor is activated. The knowledge of the crosstalk mechanisms can help in understanding the pathogenesis of bronchial obstructive diseases, in optimizing the existing treatment regimens for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA) and will create a new potential in the development of new drug groups*

**Keywords:** asthma, COPD, beta2-adrenergic receptors, ach-receptors, beta-agonists, anticholinergics.

**(For citation:** Eremenko AV, Zykov KA. Beta-Adrenergic and M-Cholinergic Receptor Interactions in the Pathogenesis of Bronchial Obstructive Pulmonary Diseases. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):68–74. doi: 10.17816/clinpract35134)

**АКТУАЛЬНОСТЬ**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) — две бронхообструктивные патологии, широко распространенные во всем мире. Основными препаратами для лечения ХОБЛ и БА являются М-холинолитики и  $\beta$ 2-агонисты, которые зачастую применяются совместно.

Эти две группы препаратов действуют на различные рецепторные системы легких. Понимание механизма взаимодействия этих рецепторных систем даст возможность оптимизировать терапию и разработать новые методики лечения бронхообструктивных патологий.

$\beta$ 2-агонисты и М-холинолитики применяются как для купирования бронхоспазма в качестве «спасателей», так и для пролонгированного контроля над симптомами заболеваний. Необходимо учитывать, что в основе ХОБЛ лежит преимущественно нейтрофильное воспаление, тогда как в патогенезе астмы преобладает эозинофильное. Различные патофизиологические механизмы развития воспаления находят свое отражение на уровне рецепторных взаимодействий. Купирование эозинофильного компонента предполагает назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), поэтому лечение БА требует назначения комбинации бета-агониста длительного действия и ИГКС. Систематический прием  $\beta$ 2-агонистов пролонгированного действия без ИГКС достоверно увеличивает смертность пациентов с БА в сравнении с плацебо [1]. Именно поэтому в рекомендациях Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA) [2] плановый прием бета-агонистов длительного действия рекомендован лишь на

третьей ступени лечения и в комбинации с ИГКС. В настоящий момент фиксированные комбинации пролонгированных ИГКС и  $\beta$ 2-агонистов с быстрым началом действия (например, формотерол и будесонид или бекламетазон) используются как в качестве базисной терапии, так и для облегчения симптомов. Применение же ИГКС в терапии ХОБЛ рекомендовано при обострениях болезни, а также при увеличении уровня эозинофилов в периферической крови. Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по борьбе с хронической обструктивной болезнью легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) [3], комбинированная терапия ХОБЛ  $\beta$ 2-агонистами и М-холинолитиками рекомендована большинству пациентов и более эффективна в сравнении с монотерапией. При этом происходит более выраженное улучшение дыхательных объемов, снижается гиперинфляция, уменьшается количество обострений, увеличивается толерантность к физической нагрузке. Однако необходимо учитывать, что различные типы воспаления (эозинофильное или нейтрофильное) по-разному влияют на особенности рецепторного ответа. Для лучшего понимания механизмов рецепторных взаимодействий необходимо также учитывать расположение рецепторов. Известно о существовании трех типов бета-рецепторов ( $\beta$ 2AP) и пяти типов М-холинорецепторов (MXP), характеристики которых представлены в табл. 1.

**Бета2-адренорецепторы. Функция**

Для того чтобы понимать механизм взаимодействия рецепторов, необходимо знать их строение и функции.  $\beta$ 2AP, как и MXP, относятся к группе рецепторов, связанных с G-белком (G-protein-coupled

Таблица 1

**Расположение бета и М-холинорецепторов в организме человека и примеры их специфических лигандов**

Рецептор	Расположение	Пример специфического лиганда
Бета1-рецептор	Сердце, почки	Бисопролол, CGP 20712A, адреналин, лабеталол
Бета2-рецептор	Бронхиолы	Формотерол, салметерол, сальбутамол, ICI 118551, адреналин, вилантерол, фенотерол
M1-холинорецептор	Центральная нервная система, вегетативные ганглии	Тиотропиум, карбахол
M2-холинорецептор	Сердце, легкие	Метахолин, карбахол
M3-холинорецептор	Крупные бронхи, гладкая мускулатура	Тиотропия бромид, ипратропия бромид, карбахол

receptors, GPCR), их также называют семиспиральными рецепторами, так как данная группа состоит из семи трансмембранных спиралей, которые пронизывают мембрану клетки. Бета2-адренорецепторы связаны с гетеротримерными G-белками Gs. Связывание агониста (например, эндогенного адреналина или экзогенного бета-агониста) с рецептором способствует активации субъединицы Ga Gs белка, что в свою очередь ведет к синтезу аденилатциклазы, которая гидролизует аденозинтрифосфат в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Связывание цАМФ с регуляторными субъединицами цАМФ-зависимой протеинкиназы (протеинкиназа А, PKA) высвобождает каталитическую субъединицу PKA, а активированная PKA приводит к каскаду множественных биохимических реакций путем фосфорилирования многочисленных внутриклеточных белков. цАМФ-/PKA-зависимый механизм активации  $\beta$ 2АР способен ограничивать активность М3-холинорецепторов на различных уровнях, препятствуя сокращению гладкой мускулатуры [4].  $\beta$ 2АР обладают также иммуномодулирующими свойствами как провоспалительного, так и противовоспалительного характера [5]. С одной стороны, доказана способность  $\beta$ 2АР стимулировать экспрессию провоспалительного интерлейкина 6 (interleukin, IL). Результаты экспериментальной работы на тучных клетках мышей показали, что (S,S) форма формотерола усиливает выработку IL4, гистамина и простагландина D, т.е. увеличивает уровень эозинофильного воспаления. Известно, что  $\beta$ 2-агонисты способствуют высвобождению тимусного стромального лимфопоэтина (thymic stromal lymphopoietin, TSLP), стимуляция экспрессии которого также приводит к повышению уровня сывороточного иммуноглобулина E и эозинофилов. С другой стороны, описаны и противовоспалительные свойства  $\beta$ 2АР. Было установлено, что  $\beta$ 2-агонисты длительного действия (салметерол и формотерол) подавляют эозинофильное и нейтрофильное воспаление, оказывая влияние на экспрессию множества медиаторов (табл. 2) [4].

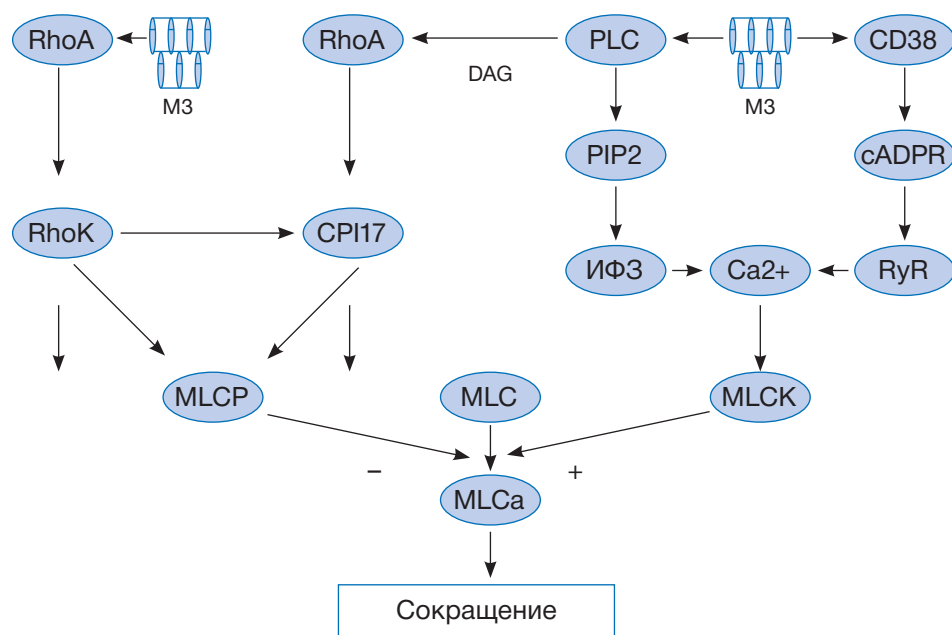
### М3-холинорецепторы

М3-ацетилхолиновые рецепторы, которые расположены на поверхности гладкой мускулатуры, являются основными структурами, которые отвечают за сокращение и поддержание тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей. Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы М3 соединены с гетеротримерным белком Gq. Связывание ацетилхолина с рецептором способствует изменению конформации рецептора, что приводит к активации Gq. Высвобожденная субъединица Ga Gq активирует фосфолипазу C, которая гидролизует фосфатидилинозитол в инозитолтрифосфат и диацилглицерин. Выделение диацилглицерина запускает синтез протеинкиназы, что ведет к каскаду множественных биохимических реакций. Активация инозитолтрифосфата приводит к выходу кальция из саркоплазматического (эндоплазматического) ретикулума, выделению Ca-зависимой протеинкиназы и развитию сокращения. Возбуждение М3ХР активирует рецептор CD38 через не определенные пока еще механизмы, что способствует выработке циклической аденозиндифосфорной рибозы и высвобождению  $Ca^{2+}$  через каналы рианодиновых рецепторов. Высвобождение  $Ca^{2+}$  увеличивает свободный цитозольный  $Ca^{2+}$  и способствует кальмодулинзависимой активации киназы легкой цепи миозина (myosin light chain kinases, MLCK). MLCK приводит к фосфорилированию легкой цепи миозина и сокращению гладкой мускулатуры бронхов. В то же самое время активированные протеинкиназы и Rho-киназа (нижестоящий эффектор RhoA), которые активируются не только М3ХР, но и другими Gq-связанными GPCR, расположенными в гладкой мускулатуре дыхательных путей, подавляют фосфатазу легкой цепи миозина (myosin light chain phosphatase, MLCP), что ведет к увеличению выраженности бронхоконстрикции. Путь данного взаимодействия можно описать следующим образом. Протеинкиназа и Rho-киназа активируют белок CPI-17, который блокирует выработку MLCP. MLCP же ограничивает сокращение, препятствуя

Таблица 2

### Регуляция эозинофильного и нейтрофильного воспаления $\beta$ 2-адренорецепторами

Тип воспаления	Провоспалительный механизм	Противовоспалительный механизм
Эозинофильное воспаление	Увеличение IL4, гистамина и простагландина D, TSLP	Уменьшение экспрессии эотаксина-1, pSTAT6
Нейтрофильное воспаление	-	Снижение экспрессии IP-10, секреции IL8, VEGF, GM-CSF, ICAM-1, VCAM-1

**Рис. 1.** Механизм сокращения гладкой мускулатуры бронхов, реализуемый через М3-холинорецептор

**Примечание.** RhoK — Rho-киназа, RhoA — трансформирующий белок RhoA, относящийся к группе Ras гомологичных белков A, PKC — протеинкиназа C, PLC — фосфолипаза C, CD38 — гликопротеин массой ~45 кДа, PIP2 — фосфатидилинозитол, RyR — рианодиновые рецепторы, cADPR — циклическая АДФ рибоза, CPI-17 — ингибитор С-киназы потенцированной протеинфосфатазой-1, ИФ3 — инозитолтрифосфат, MLCP — фосфатаза легкой цепи миозина, MLCK — кальмодулинзависимая киназа легкой цепи миозина, MLC — легкая цепь миозина.

MLCK-индуцированному фосфорилированию MLC. Таким образом, подавление выработки MLCP является ключевым механизмом, опосредующим «сенситизацию кальцием», что позволяет поддерживать сокращении гладкой мускулатуры дыхательных путей при снижении уровня внутриклеточного кальция и повышать чувствительность ткани к сократительным агентам (ключевой механизм, опосредующий гиперреактивность дыхательных путей у астматиков) (рис. 1) [6].

Описанное рецепторопосредованное «фармакомеханическое соединение» рассматривается в качестве основного пути, способствующего сокращению. Также было показано, что стимуляция М3ХР усиливает пролиферацию гладкой мускулатуры, индуцированную фактором роста, а также способствует высвобождению IL8 в ответ на фактор некроза опухоли альфа или сигаретный дым [7]. М3ХР также стимулирует высвобождение нейтрофильных хемокинов [8]. Стимуляция М3ХР приводит к гиперсекреции слизи, а также к гиперплазии бокаловидных клеток, что способствует повышению резистентности дыхательных путей [9].

#### М2-холинорецепторы. Строение и функция

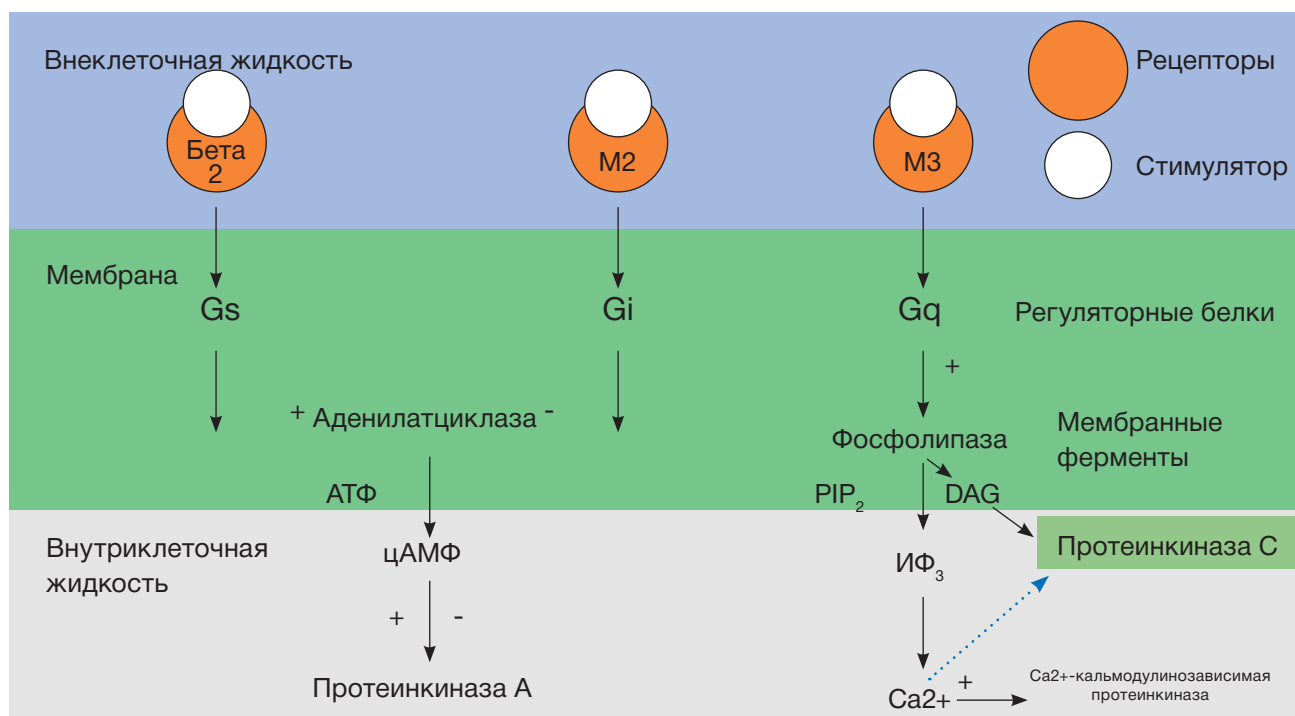
М2-холинорецепторы (М2ХР) расположены преимущественно пресинаптически, тогда как М3ХР —

постсинаптически. Изменение конформации М2ХР ведет к выделению Gi гетеротримерного белка, также М2ХР способны запускать синтез Giα-субъединицы и подавлять, активированную аденилатциклазой Gsα (рис. 2). Таким образом, активация М2ХР ограничивает бронхорелаксирующий эффект, вызванный β2АР. Также при возбуждении М2ХР через G<sub>o</sub>-белки активируются K<sup>+</sup>-каналы, развивается гиперполяризация клеточной мембраны. Хотя М2ХР расположены пресинаптически на окончаниях парасимпатических волокон, их активация приводит к ограничению выделения ацетилхолина, ограничивая бронхоконстрикцию.

Дисфункция пресинаптически расположенных М2ХР лежит в основе патофизиологического механизма развития гиперреактивности при бронхиальной астме [10], что было доказано в ходе многочисленных исследований на животных. Стимулирование М2ХР в фибробластах приводит к увеличению пролиферации и синтезу коллагена, что способствует фиброзу дыхательных путей.

#### Влияние бета2-адренорецепторов на М3-холинорецепторы

Физиологическое взаимодействие β2АР и М3ХР в бронхиальном дереве можно охарактеризовать как функциональный антагонизм. Активация β2АР

**Рис. 2.** Взаимодействие бета2-адренорецепторов, M2- и M3-холинорецепторов

ограничивает M3-опосредованную продукцию инозитол-1,4,5-трифосфата несколькими различными механизмами, большинство из которых предположительно включают PKA. Активированный PKA может фосфорилировать M3ХР, Gq-субъединицу или фосфолипазу C, стимулируя десенситизацию рецепторов и снижая продукцию инозитол-1,4,5-трифосфата. Хотя M3ХР имеют сайт фосфорилирования PKA, исследование с использованием сверхэкспрессированного M3ХР в клетках яичников китайского хомячка не показало роль PKA в фосфорилировании M3ХР [11]. PKA ингибирует высвобождение  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо, фосфорилируя инозитол-1,4,5-трифосфат и рианодиновые рецепторы, в то же время гиперполяризуя клетку посредством фосфорилирования  $KCa^{2+}$ -каналов. Кроме того, PKA ограничивает сокращение, ингибируя активацию белка CPI-17, который способствует сенситизации  $Ca^{2+}$ , опосредованной протеин- и Rho-киназами. Известно, что  $\beta 2AP$  активирует PKA, и что многочисленные субстраты, способные запускать синтез PKA (например, рецепторы EP2/4, форсколин и фосфодиэстеразы), также могут расслаблять сокращенную гладкую мускулатуру дыхательных путей. Недавно был предложен другой эффектор цАМФ — обменный белок EPAC, непосредственно активируемый цАМФ. Две разные группы исследователей показали способность EPAC вызывать расслабление

предварительно сокращенных тканей гладких мышц [12]. Тем не менее точно установить, в какой степени EPAC способствует релаксации, опосредованной  $\beta 2AP$  или другими физиологическими индукторами цАМФ, достаточно трудно, поскольку фармакологические ингибиторы EPAC в настоящее время недоступны.

#### Влияние M3- и M2-холинорецепторов на $\beta 2$ -адренорецепторы

В нескольких исследованиях было показано, что активация M3ХР способствует десенситизации  $\beta 2AP$  по протеинкиназа-зависимому механизму. Используя гладкую мускулатуру дыхательных путей быков, M. Boterman и соавт. продемонстрировали, что стимуляция M3ХР приводит к гетерологичной (т.е. независимой от бета-агонистов) [13], а также гомологичной (т.е. бета-агонист-индуцированной) десенситизации  $\beta AP$ , что снижает их способность расслаблять гладкую мускулатуру [14]. При проведении исследований на выделенных клеточных линиях, экспрессирующих M3ХР и  $\beta AP$ , авторами продемонстрирована гетерологичная десенситизация  $\beta 2AP$  при активации M3ХР. Было показано, что прямая активация протеинкиназы аналогом диацилглицерина форбол-12-миристан-13-ацетатом ингибирует аденилатциклазу, однако до сих пор неизвестно, происходит ли это в ответ на стимуляцию M3ХР [15]. Инкубация с M2-



селективным агонистом мускариновых рецепторов потенцирует бета-опосредованное расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей, предварительно сокращенных метахолином (но не тех, на которые действовал гистамин) [16]. Функциональный антагонизм, обусловленный M2XP регулированием  $\beta$ 2AP, также был продемонстрирован в опыте на мышах, при этом эффект становился более выраженным при выключенном GRK 5 (G-протеин-связанная рецепторная киназа). Белок фосфорилирует активированные формы G-белоксвязанных рецепторов, приводя таким образом к их десенсбилизации у мышей [17]. Бронходилатация, вызванная воздействием на  $\beta$ 2AP гладкой мускулатуры дыхательных путей, которые были предварительно сокращены карбахолом или калия хлоридом, была менее выраженной у мышей с выключенным GRK 5. Данное явление, вероятно, связано с увеличением синтеза Gi белка M2XP, который подавляет активность ацетилхолина. Обработка же селективным антагонистом мускариновых рецепторов метокраминон нормализует функцию  $\beta$ 2AP до уровней, наблюдаемых в тканях мышей без выключенного GRK. Также доказана роль GRK 3 (фосфорилирует агонистзанятую форму бета-адренергических и близкородственных рецепторов) в регуляции сокращения. Выключение GRK 3 приводит к увеличению сокращения, вызванного метахолином [18]. Интересно также, что короткое стимулирование M2XP приводит к подавлению активности ацетилхолина, длительное (18 ч) — наоборот, ведет к увеличению выработки ацетилхолина [19]. Механизм данного явления не до конца понятен и требует дальнейших исследований. Противоположные действия M2XP (стимулирующее) и  $\beta$ 2AP (ингибирующее) на пролиферацию фибробластов легких и синтез коллагена могут играть определенную роль в антагонизме при фиброзе легких [20].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие M-холинергической и бета-адренергической системы является важным звеном патогенеза, которое определяет функциональное состояние легких в норме и патологии. Его можно охарактеризовать как функциональный антагонизм, оно осуществляется как через воздействие на сами G-белки, так и на вторичные мессенджеры, которые активируются при запуске G-белка. Доказана способность  $\beta$ 2AP ограничивать действие M3XP через PKA-опосредованный механизм. Подтверждена способность M3XP вызывать десен-

ситизацию  $\beta$ 2AP, тем самым ограничивая бронходилатацию. Данный механизм может быть запущен как при «свободном» бета2-рецепторе, так и при «занятом». Механизм данных взаимодействий до конца не изучен, однако их необходимо учитывать при назначении препаратов.

Дальнейшие исследования в данной области могут снизить риск развития побочных эффектов от назначения препаратов, дадут возможность выделить группы пациентов, которым предпочтительней назначать моно- или комбинированную терапию, а также позволят разработать новые, более эффективные препараты для лечения ХОБЛ и БА.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### УЧАСТИЕ АВТОРОВ

А.В. Ерёмченко — анализ литературы, написание статьи, перевод, подготовка иллюстраций; К.А. Зыков — анализ литературы, корректура статьи, перевод. Авторы прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129(1):15–26. doi: 10.1378/chest.129.1.15.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD Revised. 2020. Available from: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
4. Profita M, Bonanno A, Siena L, et al. M Acetylcholine mediates the release of IL-8 in human bronchial epithelial cells by a NFkB/ERK-dependent mechanism. *Eur J Pharmacol*. 2008;582(1-3):145–153. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.12.029.
5. Hallsworth MP, Twort CH, Lee TH, Hirst SJ. Beta(2)-adrenoceptor agonists inhibit release of eosinophil-activating cytokines from human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*. 2001;132(3):729–741. doi: 10.1038/sj.bjp.0703866.
6. Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko A. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir Res*. 2006;7(1):73–76. doi: 10.1186/1465-9921-7-73.
7. Gosens R, Rieks D, Meurs H, et al. Muscarinic M3 receptor stimulation increases cigarette smoke-induced IL-8 secretion by human airway smooth muscle cells. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1436–1443. doi: 10.1183/09031936.00045209.
8. Matthiesen S, Bahulayan A, Kempkens S, et al. Muscarinic receptors mediate stimulation of human lung fibroblast proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35(6):621–627. doi: 10.1165/rcmb.2005-0343RC.

9. Sato E, Koyama S, Okubo Y, et al. Acetylcholine stimulates alveolar macrophages to release inflammatory cell chemotactic activity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1998;274(6):L970–L979. doi: 10.1152/ajplung.1998.274.6.L970.
10. Costello RW, Jacoby DB, Fryer AD. Review Pulmonary neuronal M2-receptor function in asthma and animal models of hyperreactivity. *Thorax*. 1998;53(7):613–615. doi: 10.1136/thx.53.7.613.
11. Tobin AB, Nahorski SJ. Rapid agonist-mediated phosphorylation of M3- receptors revealed by immunoprecipitation. *Biol Chem*. 1993;268(13):9817–9822.
12. Zieba BJ, Artamonov MV, Jin L, et al. The cAMP-responsive Rap1 guanine nucleotide exchange factor, Epac, induces smooth muscle relaxation by down-regulation of RhoA activity. *Biol Chem*. 2011;286(19):16681–16692. doi: 10.1074/jbc.M110.205062.
13. Boterman M, Elzinga CR, Wagemakers D, et al. Potentiation of beta-adrenoceptor function in bovine tracheal smooth muscle by inhibition of PKC. *Eur J Pharmacol*. 2005;516(1):85–92. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.04.029.
14. Boterman M, Smits SR, Meurs H, Zaagsma J. Protein kinase C potentiates homologous desensitization of the B2AR in bovine tracheal smooth muscle. *Eur J Pharmacol*. 2006;529(1-3):151–156. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.10.064.
15. Walker JK, Peppel K, Lefkowitz RJ, et al. Altered airway and cardiac responses in mice lacking GRK. *Am J Physiol*. 1999;276(4):R1214–1221 doi: 10.1152/ajpregu.1999.276.4.R1214.
16. Fernandes LB, Fryer AD, Hirshman CA. M2-receptors inhibit isoproterenol-induced relaxation of canine airway smooth muscle. *Pharmacol Exp Ther*. 1992;262(1):119–126.
17. Roscioni SS, Maarsingh H, Elzinga CR, et al. Epac as a novel effector of airway smooth muscle relaxation. *J Cell Mol Med*. 2011;15(7):1551–1563. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01150.x.
18. Walker JK, Gainetdinov RR, Feldman DS, et al. G protein-coupled receptor kinase 5 regulates airway responses induced by muscarinic receptor activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286(2):312–319. doi: 10.1152/ajplung.00255.2003.
19. Billington CK, Hall IP, Mundell SJ, et al. Inflammatory and contractile agents sensitize specific adenylyl cyclase isoforms in human airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;21(5):597–606. doi: 10.1165/ajrcmb.21.5.3759.
20. Lamyel F, Warnken-Uhlich M, Seemann WK, et al. The  $\beta$ 2-subtype of adrenoceptors mediates inhibition of pro-fibrotic events in human lung fibroblasts. *Arch Pharmacol*. 2011;384(2):133–145. doi: 10.1007/s00210-011-0655-5.

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Ерёменко Анна Владимировна [Anna V. Eremenko]; адрес:** 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28 [address: 28 Orechovii Blvd., 115682 Moscow, Russia]; **e-mail:** a\_nn87@list.ru, **SPIN-код:** 2813-1638, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9333-0022>

**Зыков Кирилл Алексеевич**, д.м.н., профессор РАН [Kirill A. Zykov, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** kirillaz@inbox.ru, **SPIN-код:** 6269-7990