

Формотерол повышает чувствительность к кортикостероидам за счет влияния независимой протеинфосфатазы 2A на активацию β_2 -адренорецепторов

Пролонгированные агонисты β_2 -адренорецепторов, как известно, повышают противовоспалительное действие кортикостероидов — как *in vivo*, так и *in vitro*, хотя молекулярные механизмы до сих пор не выяснены.

Была исследована роль протеинфосфатазы 2A (PP2A) в регулировании кортикостероидной чувствительности путем ингибирования глюкокортикоидных рецепторов и фосфорилирования в результате действия формотерола [Kobayashi Y. et al.].

Кортикостероидную чувствительность определяли по показателю полумаксимальной концентрации дексаметазона IC(50), необходимой для ингибирования интерлейкина-8 (IL-8) и фактора некроза опухоли α (TNF α), синтезируемых в моноцитах и клетках U937. Уровни фосфорилирования глутатионредуктазы (GR-Ser(226)) и с-Jun-N-терминальной протеинкиназы (JNK) исследовали при помощи метода «вестерн блоттинг» (Western Blot). Активность PP2A измеряли с помощью флуоресцентных методов анализа.

В течение 48 часов под воздействием IL-2/ IL-4 снизилась чувствительность к дексаметазону с сопутствующим

увеличением фосфорилирования глутатионредуктазы с активацией JNK. Формотерол восстановил чувствительность к дексаметазону, хотя воздействие омега-3 кислоты на PP2A приводило к ослаблению опосредованных эффектов формотерола. Несмотря на это, формотерол увеличил активность протеинфосфатазы 2A как в интактных, так и в подвергшихся действию IL-2/ IL-4 мононуклеарных и U937 клетках человеческого организма. Кроме того, формотерол может активировать PP2A непосредственно в бесклеточной системе.

Таким образом, **формотерол повышает чувствительность к кортикостероидам через активацию PP2A в рецепторах независимым способом, чем объясняются его преимущества в качестве дополнительной терапии при лечении стероидонечувствительных заболеваний, таких как тяжелая форма бронхиальной астмы, при которой применение кортикостероидов является малоэффективным.**