© З.В.Светлова, Н.Н.Смирнова, 1999
УДК 612.462.1:616.37-006.2

*З.В.Светлова, Н.Н.Смирнова*

# ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

*Z.V. Svetlova, N.N. Smirnova*

# RENAL FUNCTION IN CYSTIC FIBROSIS

Кафедра педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

**Ключевые слова:** почки, муковисцидоз, секреция хлора.
**Key words:** kidneys, cystic fibrosis, chloride secretion.

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз поджелудочной железы, — одно из самых распространенных наследственных заболеваний. В среднем считается, что носительство гена МВ встречается 1:25, браки между носителями — 1:625, рождение больных — 1:2500 (в разных странах — от 1:1000 до 1:9000) [1]. Частота его в последние годы растет [3]. В клинической картине МВ преобладают изменения со стороны дыхательной и пищеварительной систем. У небольшой части больных на первый план выступает поражение печени. Изменения структуры и функции почек при МВ изучены значительно меньше. Между тем основные звенья патогенеза заболевания — поражение экзокринных желез, нарушение электролитного и кислотно-основного равновесия — не дают возможности почкам остаться вне патологического процесса. Открытие специфического белка — трансмембранного муковисцидозного переносчика хлора (ТМПХ), аномальная структура которого из-за генной мутации лежит в основе МВ, послужило практической предпосылкой для изучения механизмов секреции тубулярного эпителия. Применение метода гель-блот-гибридизации РНК с ДНК позволило доказать, что экспрессия ТМПХ, специфичного для определенных тканей, коррелирует со степенью патологических изменений этих тканей у больных с МВ. Наиболее интенсивная экспрессия mРНК ТМПХ имела место в тканях поджелудочной железы, носовых полипов, легких, в толстой кишке, потовых железах, планцете, печени, но в наибольшей степени — в почках [28].

Нормальная почка фильтрует примерно 23 моль $Cl^-$ в сутки. С мочой экскретируется только 1% этого количества. 99% профильтрованного хлора реабсорбируется в разных сегментах нефрона. Основная роль в этом процессе принадлежит проксимальным канальцам (50—60%), в толстом сегменте восходящего колена петли Генле всасывается 20—30%, в дистальных канальцах — 5—10%, а оставшиеся несколько процентов реабсорбируются в собирательных трубочках [15]. Механизмы реабсорбции хлора гетерогенны. Наряду с реабсорбцией доказано существование механизмов секреции $Cl^-$. В клеточных культурах и в интактных почечных канальцах млекопитающих обнаружены специализированные «хлор-секретирующие клетки». Несмотря на их малочисленность, эти клетки служат модуляторами интенсивности турбулярной реабсорбции. Секреция $Cl^-$ тесно связана с обработкой ионов $HCO_3^-$, $Na^+$, $K^+$ и $Ca^{++}$ в нефроне.

Наряду с МВ, в настоящее время говорят еще по крайней мере о 2 видах патологии, связанных с нарушениями эпителиальной секреции $Cl^-$, — аутосомно-доминантный поликистоз почек и «болезнь одной клетки» (one cell desease) [50].

Трансэпителиальная секреция $Cl^-$ изучена на клеточных культурах почки собаки породы Madin-Darby Canine (МДСК) [12]. Блок трансмембранных транспортеров универсален и обеспечивает секрецию $Cl^-$ в секреторных клетках и других тканей [23]. Он состоит из 4 элементов: апикальный проводник $Cl^-$, базолатеральная Na, K-АТФаза, Na, K-2Cl-котранспортер, чувствительный к петлевым диуретикам и Na, K-насос, генерирующий трансэпитальную секрецию $Cl^-$. Все 4 элемента тесно связаны функционально. Секреция $Cl^-$ состоит из двух этапов. Вначале $Cl^-$ аккумулируется на базолатеральной поверхности с помощью котранспортера, чувствительного к петлевым диуретикам, затем электродиффузией проникает через хлорные каналы на апикальной мембране. Поскольку функционирование котранспортера не меняет электрический заряд, поток электронов идет через базолатеральную мембрану за счет Na, K-насоса и благодаря потере K через K-каналы, чувствительные к изменению внутриклеточной концентрации $Ca^{++}$ [37].

В МДСК-эпителии уровень базального трансэпителиального транспорта низкий. Внутриклеточную циркуляцию $Cl^-$ стимулируют адреналин, экзогенная АТФ и простагландины ($ПГЕ_1$). Наиболее эффективным стимулятором секреции $Cl^-$ через апикальную мембрану является адреналин. Он увеличивает внутриклеточную концентрацию цАМФ (через β-адренорецепторы [31]) и мобилизует внутриклеточный $Ca^{++}$ (через α1- и α2- адренорецепторы [48]). Показано, что множество агонистов, стимулирующих выработку цАМФ, обеспечивают секрецию $Cl^-$ через апикальную мембрану. Однако эффективность стимуляторов цАМФ, не активирующих выход $Ca^{++}$ из цитозоля в протоплазму клетки, значимо уступает адреналину. В качестве агонистов апикальной секреции $Cl^-$ изучены $ПГЕ_1$, вазопрессин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), форсколин, изопреналин. Блокирует Cl-каналы на апикальной мембране МДСК-эпителия 5-нитро-2(3фенилпропиламино-)-бензойная кислота (НФПБ) [35].

Как уже упоминалось, работа Na, K-2Cl-котранспортера, чувствительного к петлевым диуретикам, имеет первостепенное значение для аккумуляции $Cl^-$ у базолатеральной мембраны, а значит — для трансэпитальной секреции $Cl^-$.

Данных о том, что активность этого котранспортера стимулируется агентами, повышающими внутриклеточную концентрацию цАМФ или $Ca^{++}$, не получено [34]. Направление транспорта определяется суммой зарядов ионов $Na^+$, $K^+$ и 2 $Cl^-$ [21]. Перемещение ионов котранспортеров через базолатеральную мембрану может быть усилено активацией проводников $K^+$, снижением внутриклеточной концентрацией $K^+$ и гиперполяризацией базолатеральной мембраны за счет стимуляции выхода $Ca^{++}$ из цитозоля [27].

Секреции $Cl^-$ в значительной степени способствует активизация базолатеральных $K^+$-каналов. Большое число исследований доказало, что активизация K-каналов в МДСК-клетках происходит за счет мобилизации внутриклеточного $CA^{++}$. К агентам, стимулирующим K-секрецию, относится серотонин, брадикинин, ацетилхолин, экзогенная АТФ, адреналин [4, 22, 24].

В секреторных МДСК-клетках доказано существование обмена ионов $Na^+$ — $H^+$ [30] и $Cl^-$ — $HCO_3^-$ [12]. Обмен $Na^+$ — $H^+$ происходит на базолатеральных мембранах [30], а локализация обмена $Cl^-$ — $HCO_3^-$ еще нуждается в уточнении. По аналогии с панкреатическими железами, секретирующими бикарбонат путем его обмена на $Cl^-$, этот процесс, очевидно, идет на апикальной мембране [35]. Этот факт подтверждает участие секреции $Cl^-$ в кислоторегулирующей функции почки.

Некоторые агонисты, стимулирующие секрецию $Cl^-$ в МДСК-эпителии, повышают натрийурез в интактивных почках. К таковым относятся простагландины [9], кинины [33] и ацетилхолин [46]. Механизм этого варианта натрийуреза на клеточном уровне остается не определенным.

Секреция $Cl^-$ доказана в нескольких сегментах нефрона почки крысы и кролика. В проксимальном отделе секреция $Cl^-$ сопряжена с реабсорбцией бикарбонатов, ингибирование которой, например, цианидами, вызывает снижение концентрации $Cl^-$ на люминальной мембране [10]. В начальном участке дистального извитого канальца (300 мм дистальнее macula densa) микропункционной методикой in situ у крыс доказана повышенная концентрация $Cl^-$ на люминальной мембране [32]. Позже была показана активная секреция $Cl^-$ в кортикальных собирательных трубочках кролика [31], но только после того, как кролик получил с пищей большое количество бикарбоната калия.

На апикальной мембране, очевидно, существуют 2 или более типов каналов, секретирующих $Cl^-$, различающихся по степени проводимости. Муковисцидозный транспортер (ТМПХ), очевидно, является Cl-каналом с низкой проводимостью, активируемый цАМФ и протеинкиназой А и зависимый от процесса фосфорилирования мембраны [43]. Недавно ТМПХ был выделен и реконструирован на липидном бислое, где он продемонстрировал низкую проводимость II pS (pS—пикосимонс—единица проводимости каналов леточных мембран) [6]. ТМПХ может влиять на функцию других Cl-каналов [15].

Присутствие Cl-каналов, отличных от ТМПХ, на апикальных мембранах клеток почек нуждается в подтверждении и дальнейшем изучении их роли в секреции $Cl^-$. Появилось сообщение об открытии нового цАМФ-зависимого Cl-канала, расположенного на базолатеральной мембране эпителиальных секреторных клеток, являющегося, как считают, двойником ТМПХ и связанным с ним в 29% . В почках этот канал локализован, главным образом, в восходящем колене петли Генле, дистальных канальцах и в меньшей степени в собирательных трубочках [48].

ТМПХ в ткани почек, печени, сердца, кишечника, мозга можно выявить уже на ранних этапах онтогенеза [26]. К 12-й неделе гестации ТМПХ обнаружен на апикальной мембране почечного эпителия, а к 15-й неделе внутриутробного периода ТМПХ уже диффузно представлен в цитоплазме проксимальных канальцев петли Генле [14].

Внутри эпителиальной клетки ТМПХ располагается на апикальной мембране, а также в мембранах эндосомальных везикул. Локализация мутантной формы ТМПХ зависит от типа

мутации. Наиболее часто встречается мутация delP508, приводящая к утрате аминокислоты фенилаланина в 508-м положении молекулы ТМПХ. Данная мутация встречается в странах Европы в 80% случаев МВ, в России — до 50% [1]. При этом варианте ТМПХ располагается диффузно в эндоплазматическом ретикулуме [50], прикреплен к нему и не может продвинуться к плазматической мембране [25], свертывается в складки и разрушается внутри эндоплазматического ретикулума [13].

Данные о функциональном состоянии почек при МВ довольно противоречивы. Так, некоторые исследователи [8, 41] отмечали увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с МВ. В других наблюдениях СКФ определялась как нормальная или пониженная [38]. Упоминается об увеличении как СКФ, так и почечного плазмотока [5], что связывается с повышением проксимальной канальцевой реабсорбции натрия. Заслуживает внимания сообщение о повышении содержания лития в сыворотке крови и о снижении почечной экскреции лития у больных с МВ, поскольку литий и натрий имеют схожие транспортные системы в почках [11]. Уже в 1971 г. была обнаружена сниженная способность почки у больных с МВ к разведению, указывающая на повышенную реабсорбцию NaCl [38]. Более поздние работы [8] подтвердили эти данные и, более того, нашли, что базальная экскреция NaCl с мочой была низкой, а ответ почки на оральную и внутривенную нагрузку натрием был заметно ослаблен. Эта неспособность увеличивать выделение с мочой NaCl при МВ не связана с дефицитом хлористого натрия в организме и не имеет отношения к уровню альдостерона в плазме.

Последующие работы [41] с использованием техники клиренса хлорида лития для определения проксимальной реабсорбции NaCl показали, что проксимальная тубулярная реабсорбция NaCl значительно снижена при МВ. Это функциональное исследование подтверждает локализацию ТМПХ в проксимальном нефроне. У людей тубулярная секреция хлора, очевидно, значимо влияет на общий баланс между объемом NaCl, реабсорбируемого из гломерулярного фильтрата и его экскрецией с мочой.

В эксперименте показано, что при определенных условиях солевой нагрузки (увеличение NaCl и снижение KCl) происходит заметное увеличение площади мембраны дистальных собирательных трубочек (ДСТ), а точнее — клеток в верхнем сегменте дистальных трубочек [19]. Заметное увеличение активности Na, K-АТфазы и площади базолатеральных мембран в ДСТ расценивается как ответ на увеличение нагрузки и транспорта NaCl в этом сегменте. Одно из возможных объяснений этого феномена следующее: ДСТ-клетки могут функционировать как клетки, секретирующие $Cl^-$ , зависимые от базолатерального Na-насоса. Отмеченные структурные изменения могут также быть реакцией адаптации на увеличение трансэпителиальной секреции хлора.

Значительный интерес вызывают наблюдения, показавшие заметные изменения в ацидификации мочи после оральной нагрузки хлоридом аммония, у больных с МВ [42]. Общая концентрация $CO_2$ в плазме снижалась ниже 21 ммоль/л$^{-1}$ до того, как было достигнуто максимальное значение pH мочи, что позволило предположить нарушение проксимальной реабсорбции бикарбоната.

Дополнительная реальная проблема для больных с МВ — низкий рост, замедленное созревание скелета и остеопороз [39], что можно связать с дисбалансом $Ca^{++}$ / фосфаты в плазме. Экскреция фосфатов почками первично контролируется $Ca^{++}$ / цАМФ-зависимыми механизмами, действующими в проксимальном канальце.

Во многих работах показано, что у пациентов с МВ существует повышенный риск возникновения уролитиаза и нефрокальциноза [8, 19, 45]. Так, при аутопсии 51 больного с МВ у 16 выявлен нефрокальциноз [4]. Наличие микроскопического нефрокальциноза доказано у 35 из 38 пациентов, в том числе — у 6 пациентов до 1 года жизни, включая 2 новорожденных и 1 мертворожденного ребенка [19]. Характерно, что микроскопическая картина не менялась с возрастом. Депозиты кальция размером от 1 до 15 мкм в основном локализовались в просвете канальцев или в перитубулярных зонах. При электронной микроскопии депозиты кальция выявлялись в митохондриях проксимальных извитых канальцев. В том же исследовании гиперкальцийурия обнаружена у 5 из 14 больных с МВ, а у тех пациентов, у которых уровень экскреции кальция не выходит за пределы нормы, он все же был достоверно выше, чем в контрольной группе. Не все исследователи подтверждают наличие нарушений экскреции кальция через почку при МВ [7, 16]. Не существует единого представления о природе нефрокальциноза и нефролитиаза при МВ. Высказываются предположения о том, что эти нарушения связаны с изменением кислотно-основного состояния, вторичного по отношению к хронической бронхо-легочной патологии [45]. Не удалось доказать, что микроскопический нефрокальциноз при МВ связан с дефектом внутриклеточного обмена $Ca^{++}$, зависимого от кальмодулина [12]. По крайней мере при сравнительном определении кальмодулина иммуноре-

активным методом в трупных почках больных с МВ и пациентов, погибших от других причин, не получено достоверных различий и корреляций между выраженностью нефрокальциноза и содержанием кальмодулина. Тем не менее авторы не исключают возможности дефицита кальмодулина в почечной ткани и предполагают наличие в почках органоспецифического внутриклеточного кальций-связывающего белка.

Доказано, что у определенной части пациентов с МВ увеличена экскреция литогенных субстанций, таких как оксалат кальция, фосфат кальция и мочевая кислота, при снижении выделения цитратов — субстанции, увеличивающей коллоидные свойства мочи и препятствующие кристаллизации солей [17].

В настоящее время существует убедительный набор данных в поддержку представления о том, что при МВ нарушение секреции хлора, связанное с мутацией ТМПХ, вызывает значимые для гомеостаза изменения ряда парциальных функций почек: нарушение гломерулярно-тубулярного равновесия, снижение способности к разведению, проксимальный тубулярный ацидоз из-за нарушения выделения гидрокарбонатного аниона, сдвиги в балансе кальция. Эти изменения не могут быть отнесены к «вторичным», вызванным тяжелыми патологическими изменениями в дыхательной и пищеварительной системах. Они должны расцениваться как фенотипические проявления генной патологии, какой является МВ. Дальнейшее изучение нарушений функций почек и разработка методов их коррекции внесут ценный вклад в увеличение продолжительности жизни больных с МВ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алферов В.П., Баранов В.С., Орлов А.В. и др. Муковисцидоз (клиника, лечение, диспансеризация, организация лечения): Метод. реком.—СПб., 1997.

2. Желенина Л.А., Муковисцидоз у детей (клинико-генетические особенности, инфекционный процесс в легких, лечение): Автореф. дис...докт. мед. наук.—СПб., 1998.—41 с.

3. Капранов Н.И., Каширский Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза // Педиатрия.—1998.—№ 1.—С. 61—66.

4. Afoolian A., Molen M.V.,Nord E. Differential effect of phorbolesters on PJE and bradykinin-induced elevation of Ca in MDCK cell // Amer.J.Physiol.—1989.—Vol. 256.—P.1135—1143.

5. Assael B.M. Renal function in cystic fibrosis // Int.J.Pediatr.Nephrol.—1986.—Vol. 7,№ 2.—P. 13—16.

6. Bear C.E.,Li C.,Kartner N. et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane regulator [CFTR] // Cell,—1992.—Vol. 68.—P. 809—818.

7. Bentur L., Kcren E.Renal calcium handling in cystic fibrosis : lack of evidence for a primary renal defect // J.Pediatrics.—1990.—Vol. 116, № 4.—P. 556—560.

8. Berg U., Kusgffsky E., Strandvi K.V. Renal function in CF with special reference to the renal sodium handling // Acta.Pediatr.Scand.—1982.—Vol. 71, № 5.—P. 833—838.

9. Bolger P.M., Eisner J.M., Ramwell P.W., Slotkoff L.M. Effect of prostaglandin synthesis on renal function and renin release in the dog // Nature.—1976.—Vol. 259.—P. 244—245.

10. Bomsztyk K. Chloride transport by rat renal proximal tubule:Effects of bicarbonate absorption // Amer.J.Physiol.—1986.—Vol. 250, № 6, pt. 2.—P.F 1046—1054.

11. Breger N.P., Campbell N.R., Reisch H. et al. Reduced renal fractional excretion of lithium in cystic fibrosis // Brit. J.Clin.Pharmacol.—1996.—Vol. 41, № 2.—P. 157—159.

12. Conper R., Bentur L., Kilfound J.P., Wolf P.Immunoreactive calmodulin in cystic fibrosis kidneys // Australian and New Zealand J. Med.—1993,—Vol. 23, № 5.—P. 484—488.

13. Deruyst O., Burrow C.R., Schuwiebert E.M. et al. Developmental regulation of CFTR expression during human nephrogenesis // Amer. J. Physiol.—1996.—Vol. 271, № 3, pt 2.—P.F 723—735.

14. Egan M., Flotte T., Aflone S. et al. Defective regulator of outwardly rectifying Cl-channels by proteinkinase A corrected by insertion of CFTR // Nature.—1992.—Vol. 408.—P. 581—584.

15. Greger R. Renal tubular chlorid transport // Pediatric Nephrology.—1990.—Vol. 4, № 5.—P. 22—24.

16. Hole R. Calcium excretion of the cystic fibrosis // J.Pediatrics.—1973.—Vol. 82, № 2—P. 344—345.

17. Hoppe B., Hesse A., Bromme S. et al.Urinary excretion substances in patients with cystic fibrosis: risk of urolithiasis? // Pediatric Nephrology.—1998.—Vol. 12, № 4.—P. 275—279.

18. Kaissling B. Structural aspects of adaptive changes in renal electrolyte excretion // Amer. J. Physiology.—1982.—Vol. 43.—P.F 211—226.

19. Katz S, Leshe M.A. Microscopic nephrocalcinosis in cystic fibrosis // New Engl.J.Med.—1988.—Vol. 319.—P. 269—276.

20. Kersting U., Wojnowski L., Steigner W., Oberleither H. Hypotonic stress-induced release of $KHCO_3$ infused epithelioid [MDCK]cell // Kidney Intern.—1991.—Vol. 39.—P. 891—900.

21. Kurtz J., Iolchini K. $Na^+$-independent $Cl^-$-$HCO_3$ exchange in Madin Darby canine kidney cell.Role in intracellular pH regulation // J.Biol.Chemistry.—1987.—Vol. 262.—P. 4516—4520.

22. Lang F.,Pauimichl M., Pfeilschifter J. et al. Cellular mechanism of bradykinin-induced hyperpolarisation in renal epithelioid cells // Biochem. Biophys.Acta.—1991.—Vol. 1073.—P. 600—608.

23. Liedtke C.M. Regulation of chloride transport in epithelia // Annual Reviews in Physiol.,1989.—Vol. 51.—P. 143—160.

24. Lopez-Burillo S., O'Brien J.A., Jlundain A. et al. Activation of basolateral membrane permeability by bradykinin in MDCK cells // Biochem. Biophys.Acta.—1988.—Vol. 939.—P. 335—342.

25. Marshall J., Fang S.,Ostedgaard L.S. et al. Stoichiometry of recombinant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in epithelial cell and its functional reconstitution into cell in vitro // J.Biol.Chemistry.—1994.—Vol. 269, № 4.—P. 2987—2995.

26. Mc Arath S.A., Basn A. Zeitlinp L. Cystic fibrosis gene and protein expression during fetal lung development // Amer. J.Respiratory Cell and Molecular Biology.—1993.—Vol. 8, № 2.—P. 201—208.

27. Petersen O.H., Maruyama J. Calcium-activated potassium channels and their role in secretion // Nature.—1984.—Vol. 23.—P. 693—696.

28. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B.S. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary // Science.—1989.—Vol. 245.—P. 1066—1073.

29. Robson A.M., Tateishi S., Ingelfinger J.R. et al. Renal function in patients with cystic fibrosis // J. Pediatrics.—1971.—Vol. 79.—P. 42—50.

30. Rosenberg S.O., Berkovitz P.A., Li L., Schuster V.L. Imaging of filter-grown epithelial cells:MCDK Na-H exchanger is basolateral // Amer.J.Physiol.—1991.—Vol. 260.—P. 868—876.

31. Rugg E.L., Simmons N.L. Control of cultured epithelial[MDCK] cell transport function identification of a β-adrenoreceptor coupled to adenylate cyclase // Quartely J.Exper. Physiol.—1984.—Vol. 69.—P. 339—353.

32. Schnerman J., Briggs J., Schubert J. In situ studies of the distal convoluted tubule in the rat.Evidence for NaCl secretion // Amer.J.Physiol .—1982.—Vol. 243.—P.F 160—166.

33. Scicli A.J., Carretero O.A. Renal kallikrein-kinin system // Kidney Intern.—1986.—Vol. 29.—P. 120—130.

34. Simmons N.L., Tivey D.R.Stimulated of trans-membrane diuretic-sensitive 86Rb[K]fluxes in cultured kidney cells in hyperosmotic media: the role of intracellural cAMP and Ca // J.Physiology.—1984.—Vol. 358.—P. 69.

35. Simmons N.L. Chloride secretion stimulated by prostaglandin E1 and by forskolin in a canine renal epithelial cell line [MDCK] // J.Physiology.—1991.—Vol. 432.—P. 459—472.

36. Simmons N.L. Acetylcholine and kinin augmentation of Cl secretion by prostaglandin E1 in a canine renal epithelial cell line[MDCK] // J.Physiology.—1992.—Vol. 447.—P. 1—15.

37. Simmons N.L. Renal epithelial $Cl^-$ secretion // Experimental Physiol.—1993.—Vol. 78.— P. 117—137.

38. Spino M. Assessment of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in cystic fibrosis // J.Pediatr.—1985.—Vol. 107.—P. 64—70.

39. Sproul A., Huang N. Growth patterns in children in cystic fibrosis // J.Pediatrics.—1964.—Vol. 65.—P. 664—676.

40. Stanton B. A. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator [CFTR] and renal function // Wiener Klinische Wschr.—1997.—Bd. 107, № 12—13.—S. 457—464.

41. Stenvinkel R. Decreased renal clearance of sodium in CF // Acta Pediatr. Scand.—1991.—Vol. 80, № 2.—P. 194—198.

42. Strandvik B., Berg U., Kallner A., Kusoffsky E. Effect of renal function of essential fatty acid supplementation in cystic fibrosis // J.Pediatrics.—1989.—Vol. 115.—P. 242—250.

43. Tabcharani J.A., Chang X.B., Riordan J.R., Hanrahan J.W. Phosphorylation-regulated $Cl^-$-channel in CHOcells expressing the cystic fibrosis gene // Nature.—1991.—Vol. 352.—P. 628—631.

44. Tota F.,Stanier P.,Wiscking C et al. Cloning of the mouse homolog of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene // Genomics.—1991.—Vol. 10.—P.301—307.

45. Tanssig M.A. Cystic fibrosis.—N.Thienae Stratton Jnc., N.Y.1984.

46. Vander A.J. Effects of acetylcholine, atropine and physostigmine on renal function in the dog // Amer.J.Physiol.—1964.—Vol. 247.—P.F 423—433.

47. Wilson P.D. Epithelial cell polarity and disease // Amer.J.Physiology.—1997.—Vol. 272, № 4, Pt 2.—P.F 434—442.

48. Weiss H., Friedrich F., Paulmichl M., et al. Effect of BHT 920 on calcium activated K channels in renal epithelioid MDCK cells // Biochem. Biophys. Acta.—1991.—Vol. 1069.—P. 165—170.

49. Yang Y., Engelhardt J.F., Wilson J.M. Ultrastructural localisation of variant forms of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bronchial epithelial of xenografts // Amer. J.Respiratory Cell Molecular Biology.—1994.—Vol. 11, № 1,—P. 7—15.

50. Wingo C.S. Active and passive chloride transport by the rabbit cortical collecting duct // Amer.J.Physiol.—1990.—Vol. 258.—P.F 1388—1393.

Поступила в редакцию 17.06.99 г.