

Патофизиологические дефекты ионного транспорта эпителия дыхательных путей у больных муковисцидозом и пути их коррекции

Т.Е. Гембицкая, А.Г. Черменский

Муковисцидоз (МВ) представляет собой системное моногенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе патофизиологических механизмов которого лежат нарушения ионного транспорта в эпителии экзокринных желез. Муковисцидоз считается одним из самых частых наследственных заболеваний. По современным данным, частота МВ в России составляет 1 : 10 000 новорожденных [1]. В последнее время во всем мире, включая и нашу страну, наблюдается рост числа больных МВ; это можно связать с улучшением ранней диагностики, организации медицинской помощи и лечения таких больных, что повышает качество и продолжительность жизни пациентов с МВ [2]. Медиана выживаемости больных МВ в РФ увеличивается с каждым годом, в отдельных регионах она сравнима с показателями в европейских странах. Так, в Москве и Московской области медиана выживаемости составляет, по данным НИИ пульмонологии ФМБА России, 35 лет, в Санкт-Петербурге – 30 лет.

Патогенез МВ

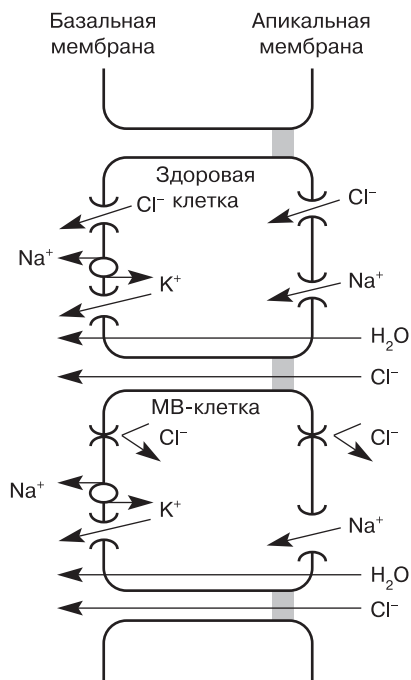
Муковисцидоз как самостоятельная нозологическая форма впервые был описан в 1936 г. G. Fanconi et al. В 1953 г. P. Di Sant Agnese et al. обнаружили повышение в 2–5 раз содержания натрия и хлора в потовой жидкости и секрете экзокринных желез у таких больных, что способствовало формированию представления о МВ как о системной полиэкзокринопатии. С 1982–1983 годов началось интенсивное изучение причин нарушения ионного транспорта при МВ. В классических работах M.R. Knowles и R.C. Boucher, исследовавших клетки дыхательных путей (ДП), было доказано, что первичным физиологическим дефектом при МВ является изменение транспорта ионов Cl^- и Na^+ – снижение проводимости для ионов Cl^- и повышение

для ионов Na^+ , причем дефект локализуется на апикальной поверхности эпителиальных клеток [3, 4]. После клонирования в 1989 г. гена МВ, названного геном трансмембранного регулятора белка муковисцидоза (МВТР), интерес к патофизиологическим механизмам поражения при МВ систем и органов, в особенности легких, резко возрос. Белок МВТР был обнаружен во всех тканях, пораженных патологическим процессом. МВТР функционирует в билипидном слое мембраны и во внутриклеточных структурах как хлорный канал, обеспечивая проводимость в 9–10 pS (пикосименс) для ионов Cl^- через апикальную мембрану эпителиальных клеток. МВТР пронизывает апикальную мембрану, являясь транспортным белком, каналом для ионов хлора, и состоит из нескольких частей (доменов). При анализе взаимодействия доменов МВТР с аденозинтрифосфатом (АТФ) в норме и при МВ удалось определить биохимизм действия хлорного канала. Аденозинтрифосфат гидролизуется на АТФ-связывающих доменах МВТР с помощью цАМФ-зависимой протеинкиназы (цАМФ – циклический аденозинмонофосфат), что дает возможность конформационных изменений белка МВ за счет высвобождения энергии. R-домен делает пору доступной для потока ионов хлора. Роль поршня (клапана), открывающего и запирающего канал, выполняет центральный R-домен, при наличии мутаций нормального гена его функция не реализуется [5–7]. Уже первые цитологические и электрофизиологические исследования позволили обнаружить, что среднее число хлорных каналов на апикальных мембранах клеток у больных МВ и у здоровых примерно одинаково, однако при МВ хлорные каналы остаются функционально неполноценными и в отличие от нормальных не могут быть активированы при помощи цАМФ или цАМФ-зависимой протеинкиназы. При нарушении транспорта ионов хлора через апикальную мембрану клеток эпителия увеличивается реабсорбция ионов натрия железистыми клетками, нарушается электролитный состав секрета и выделяется секрет повышенной вязкости. Существуют доказательства, что при МВ не только страдают хлорные каналы апикальных мембран клеток, но и нарушается внутриклеточный транспорт ионов из эндоплазматического ретикула.

Отдел терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Татьяна Евгеньевна Гембицкая – профессор, рук. отдела.

Алексей Георгиевич Черменский – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.



Схематическое изображение механизмов секреции и абсорбции ионов хлора и натрия в здоровой клетке и МВ-клетках эпителия ДП.

В настоящее время известно около 2000 мутаций гена МВТР. Различные мутации могут нарушать синтез белка, его созревание и миграцию белкового продукта из эндоплазматического ретикула в мембрану эпителиальных клеток, регуляцию проводимости канала для ионов, кроме того, МВТР обладает свойством действовать на функцию альтернативных хлорных каналов клетки [8].

Таким образом, первичным физиологическим дефектом при МВ является **снижение проводимости ионов Cl⁻** на апикальной поверхности эпителия. В протоках потовых желез это снижение проводимости выражается в недостаточной реабсорбции ионов Cl⁻ при движении пота вдоль протоков, что обуславливает увеличение концентрации хлора в поте. Этот фактор нашел применение в диагностике МВ (определение хлоридов потовой жидкости). В эпителии ДП, как и в других экзокринных железах организма, при МВ наблюдается, напротив, нарушение (снижение или отсутствие) секреции ионов Cl⁻. Известно, что упруго-вязкие свойства жидкой составляющей секретов экзокринных органов регулируются двумя противоположными электролитными транспортными процессами: секреторным и абсорбтивным [9]. Доказано, что нарушение транспорта электролитов при МВ происходит на уровне как абсорбции соли, так и абсорбции жидкости, в том числе ее анион-опосредованной секреции (рисунок).

Абсорбция соли. В потовых канальцах транспорт анионов возможен только через МВТР-каналы, и при нарушении их функции, как в случае МВ, прекращение транспорта Cl⁻ приводит к повышению содержания катионов, прежде всего Na⁺, в полости этих каналов.

Абсорбция жидкости. В эпителии с высокой водной проницаемостью вода будет абсорбироваться солью, что приводит к повышению вязкости слизи. При этом степень нарушения электролитного баланса зависит от состояния альтернативных каналов и степени влияния гена МВ на другие анионные каналы.

Существует две гипотезы, объясняющие различия в транспорте слизистого секрета (airway surface liquid – поверхностной жидкости дыхательных путей – ПЖДП) эпителиальных клеток ДП у больных МВ и у здоровых людей [10]:

- гипотеза высокой концентрации соли постулирует, что в норме ПЖДП имеет низкую концентрацию соли в результате ее разбавления избытком воды. Нарушение функции МВТР при МВ приводит к редукции трансэпителиальной проводимости для ионов хлора, при этом уровень соли в ПЖДП повышается. Резко возрастает вязкость ПЖДП;
- гипотеза низкой концентрации соли. В норме и при МВ концентрация солей в ПЖДП одинакова и сопоставима с таковой в плазме крови. При МВ в результате нарушения функции белка МВТР, являющегося естественным ингибитором амилорид-чувствительных натриевых каналов, увеличивается транспорт ионов Na⁺ на клеточную поверхность, что, в свою очередь, приводит к усилению абсорбции ионов Cl⁻ и воды. В результате объем ПЖДП уменьшается, а вязкость ее существенно увеличивается, тогда как уровень клиренса на поверхности реснитчатого эпителия резко снижается. Застой слизи способствует быстрому развитию инфекции. Следует признать, что до конца механизмы действия белка МВТР остаются не выясненными.

Наиболее изученным в настоящее время электрофизиологическим нарушением в ДП при МВ является **значительно увеличенная реабсорбция ионов Na⁺**. Нарушение транспорта ионов Na⁺ при МВ наблюдается в эпителии, способном абсорбировать воду. Хотя первичные нарушения хлорного транспорта неоднократно подтверждены, невозможно объяснить увеличенную реабсорбцию ионов Na⁺ в эпителии ДП только недостаточностью цАМФ-опосредованной хлорной секреции. Сравнительно недавно эта проблема была детально изучена для амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов. Группой американских ученых с использованием вектора ретровирусной экспрессии были клонированы три субъединицы, формирующие Na-каналы, которые представлены в ДП человека, и воссоздана нативная проводимость этих каналов [11]. Их экспрессия генерирует высокоселективный ток для ионов Na⁺, который является чувствительным к амилориду и его аналогам [12, 13].

Хотя в ДП оценить абсорбцию независимо от секреции значительно труднее, чем в потовых железах, так как эпителий ДП содержит смешанную популяцию большого количества клеток разного типа, которые не могут быть тесно связаны со специфическими транспортными функциями, но исследования с микроэлектродами в культурах тканей

показали, что проницаемость и проводимость апикальной мембраны для ионов Na при МВ по сравнению со здоровым эпителием ДП увеличены. Эти сведения были подтверждены и недавними опытами с Na-селективными электродами, в которых определяли проницаемость апикальной мембраны в здоровых клетках и МВ-клетках. Обнаружено, что проницаемость для ионов Na в 2–3 раза выше, чем в здоровых тканях, и что среднее время проведения их каналом увеличено в МВ-клетках ДП по сравнению со здоровыми клетками. Таким образом, было установлено, что нарушения ионного транспорта не являются вторичными изменениями электрохимической движущей силы (ЭДС) [14, 15]. Это нарушение абсорбции ионов Na было подтверждено *in vivo* путем измерения электрических потенциалов эпителия ДП. У больных МВ эти потенциалы были в 2 раза более отрицательными, чем у здоровых лиц. Увеличение проницаемости Na в клетках эпителия ДП при МВ должно компенсировать наименьшую ЭДС для него таким образом, чтобы вход апикального Na был повышен по сравнению с нормой. Кроме того, в экспериментах используются фармакологические средства, изменяющие потоки ионов, по степени этих изменений судят о нарушении ионного транспорта.

За несколько лет до клонирования гена МВ был изучен хлорный канал, который назвали в дословном переводе “каналом, выпрямляющим наружу поток ионов Cl” (outwardly rectifying chloride channel – ORCC). Однако в результате исследований было выяснено, что каналы ORCC и МВТР различны по молекулярной структуре. В 1990-х годах данное заключение позволило объяснить множество наблюдений, касающихся ORCC. В настоящее время доказано, что этот вид хлорных каналов обеспечивает альтернативную хлорную проводимость в эпителии ДП [16]. Регуляция этого вида хлорной секреции осуществляется через вторичные внутриклеточные мессенджеры, такие как ионы Ca^{2+} , непосредственно, через Ca^{2+} -кальмодулинзависимую киназу, G-протеин, а также аппликацию экстрацеллюлярных нуклеотидов – АТФ и уридин-5'-трифосфата (УТФ), взаимодействующих с пуренергическими $\text{P}_{2\text{U}}$ -рецепторами на поверхности эпителия ДП. Последний фактор находил применение в терапии МВ в конце прошлого века и развивается в последние годы, о чем будет сказано ниже [17, 18]. Подобные предположения были подтверждены наблюдениями и на биологических моделях. В частности, на линиях трансгенных мышей изучалось влияние различных генных продуктов на формирование и свойства ПЖДП, вязкость слизистого секрета и особенности мукоцилиарного клиренса (МЦК) [10].

Нарушение транспорта ионов хлора приводит к изменению проницаемости мембраны для молекул воды и, как следствие, к дегидратации – **сгущению выделяемого секрета**. Поскольку значительное количество МВТР имеется в поджелудочной железе и субмукозных железах бронхиального дерева, то наиболее сильно страдают дыхательная и пищеварительная системы. Вязкий секрет закупори-

вает мелкие респираторные пути, что осложняется субателектазами и дольковыми ателектазами. Перенесенные вирусные и вирусно-бактериальные инфекции у детей с резко измененным МЦК приводят к тяжелым пневмониям, рецидивирующему бронхиту, повторным пневмониям и формированию хронического воспалительного процесса в легких с прогрессирующей обструкцией. Вязкий секрет в поджелудочной железе вызывает ее кистозно-фиброзное перерождение и стойкое снижение экзокринной функции. Поражение других систем и органов при МВ также связано в основном с изменениями вязкости секрета (пансинуситы, поражение слюнных желез, обструкция семявыводящих протоков у мужчин, сгущение желчи с формированием билиарного цирроза печени и т.д.). Вместе с тем повышение концентрации ионов натрия и хлора в потовой жидкости наблюдается без каких-либо патологических изменений в потовых железах.

Прогноз и качество жизни при МВ в значительной степени зависят от **хронической инфекции** и хронического воспаления ДП. Причиной более 90% летальных исходов при МВ служит неуклонное ухудшение функции легких и хроническая инфекция ДП. Среди этиологически значимых агентов у больных МВ доминирует *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, добавляющие к ежегодному снижению легочной функции 2% [19].

Как было указано выше, биохимические нарушения вязкости, связанные с основным генетическим дефектом, провоцируют изменения МЦК и бактериальную колонизацию. Принято считать, что воспаление при МВ развивается в виде своеобразного порочного круга: обструкция – воспаление – инфекция – воспаление [20]. Долгое время полагали, что при МВ воспаление является исключительно следствием острой или хронической инфекции. Однако в 2007 г. в исследовании A. Vergison из Бельгии было выявлено достоверное повышение уровня провоспалительных белков в легких у плодов с МВ, что доказывает возможность воспаления, предшествовавшего инфекции [21]. Исследователи связывают полученные результаты с действием дефектного гена МВТР, который вызывает активацию нуклеарного фактора NF- κ B, что приводит к экспрессии генов провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8) клетками слизистой оболочки ДП. Установлено, что бактериальная адгезия легче осуществляется на эпителиальных клетках ДП, имеющих в своей мембране дефектный белок МВТР, чем на клетках с полноценным белком в эпителиальной мембране. Механизмы влияния белка МВТР на бактериальную адгезию до сих пор не выяснены. Характерной особенностью воспаления в легких у больных МВ является стойкая инфильтрация с массивной нейтрофилией, высвобождением ряда оксидантов и протеаз, а также значительными изменениями местного и системного иммунного ответа [22]. Однако эта часть патогенеза хронического воспаления в легких с формированием стойкого обструктивного синдрома будет разбираться в следующей статье.

Патогенетическая терапия МВ

До настоящего времени лечение МВ носит в значительной степени симптоматический характер, хотя достигнутый прогресс в расшифровке первичного биохимического дефекта и основных патогенетических и патофизиологических механизмов болезни открывает перспективы для разработки патогенетической терапии [23]. В последние годы активно разрабатываются и внедряются генно-инженерные и фармакологические средства, направленные на коррекцию этиологических и патогенетических дефектов при МВ.

Решающие успехи в области биотехнологии и молекулярной биологии, в частности в изучении гена МВТР, позволили начать исследования по разработке генно-инженерных подходов с целью лечения МВ. Исследования в этом направлении активно ведутся в США, Великобритании, Франции, Канаде. Хотя при МВ поражены многие органы, смертельный исход в 90–95% случаев наступает вследствие поражений легких, поэтому именно они являются главным объектом генной терапии этого заболевания. Одной из важных стратегий в генной терапии легких при МВ является целенаправленная доставка гена в наиболее пораженные участки дыхательных путей. Было создано несколько вариантов генно-инженерных конструкций с различными векторами-проводниками. Доказано проникновение гена в ядро клеток ДП, однако значительные нежелательные побочные действия испытуемых конструкций пока не позволяют применять их для лечения.

Таким образом, можно утверждать, что коррекция лежащих в основе заболевания наследственных дефектов МВ – замещение гена или белка – еще не является на сегодняшний день терапией выбора, так как находится в стадии испытаний. Однако накапливающиеся знания о возможностях манипулирования абсорбционными и секреторными процессами в эпителиальных клетках ведут к поиску новых, эффективных методов лечения, направленных на основные звенья патогенеза МВ, в первую очередь на устранение нарушений ионного транспорта. Еще в 1990-е годы внимание исследователей привлек диуретик амилорид, а также его аналоги, которые являются универсальными блокаторами каналов. Блокируя гиперабсорбцию ионов Na через апикальную мембрану эпителиальных клеток ДП при МВ, амилорид изменяет его биоэлектрические характеристики, нормализуя разность назальных потенциалов. R.C. Boucher и M.R. Knowles et al. показали, что амилорид можно применять путем воздействия непосредственно на эпителий ДП, учитывая его способность нормализовать увеличенную при МВ трансэпителиальную электрическую разность потенциалов, и предложили использовать его в терапии заболевания. В дальнейших исследованиях было показано, что ингаляции амилорида увеличивают бронхиальный и кашлевой клиренс мокроты при МВ. Более того, менялся качественный состав мокроты, улучшались ее реологические свойства. Эти данные были подтверждены во многих слепых плацебоконтролируемых исследованиях [24, 25]. Кроме того, в работах G.P. Benedetto et al. (1988)

было выявлено, что после добавления амилорида к препарату эпителия ДП *in vitro* статистически значимо увеличилась частота биения ресничек [26].

В ряде исследований доказан прямой супрессивный эффект амилорида на *Ps. aeruginosa* и даже на *B. ceratiae* за счет снижения секреции микробного пиоцианина, а также повышения чувствительности к тобрамицину и восприимчивости микробной клетки через изменяющуюся проницаемость клеточной мембраны, блокаду рибосомального аппарата, aberrантную трансляцию мРНК и специфические внутриклеточные процессы. Однако необходимо заметить, что для достижения стойкого эффекта от ингаляций амилорида требуется долгая, практически постоянная терапия этим препаратом, которая вызывает нежелательные осложнения. В связи с этим началась разработка схем, включающих воздействие на оба электрофизиологические нарушения, наблюдающиеся при МВ (абсорбцию и секрецию). Недостаточность апикального, цАМФ-опосредованного, хлорного транспорта может частично компенсироваться увеличением активности альтернативных хлорных каналов. Было показано, что альтернативная секреция ионов Cl⁻ может быть активирована АТФ и УТФ, действующими через P_{1u}-рецепторы, увеличивая содержание внутриклеточного Ca. Активация проводимости ионов Cl⁻ через апикальную мембрану после ингаляции экстрацеллюлярных нуклеотидов в исследованиях приводила к деполяризации и снижению ее резистентности и к увеличению ЭДС для ионов Cl⁻ у больных МВ по сравнению со здоровыми. Эффект был максимальным (улучшение реологических свойств мокроты, МЦК) при сочетании ингаляции амилорида и АТФ/УТФ [27]. Поиск оптимальных препаратов, нормализующих дефектный ионный транспорт в эпителии ДП при МВ, продолжается. В настоящее время акцент смещен в сторону разработки новых групп лекарственных препаратов, в той или иной степени действующих на нормализацию функции белка МВТР (хлорных каналов). Выделяют три основные группы препаратов:

- 1) потенциаторы ионного транспорта – потенцируют действие белка;
- 2) корректоры ионного транспорта – обеспечивают доставку белка МВТР к мембране клетки;
- 3) стимуляторы, действующие на альтернативные хлорные каналы.

Среди потенциаторов ионного транспорта активно изучается действие VX-770 Kalydeco. В работах F. Van Goor et al. (2009, 2010) на основании изучения его действия в культуре тканей сделаны выводы о повышении активности G551D, F508del и других мутантных форм МВТР, что приводит к увеличению прохождения ионов Cl⁻ через поверхностные хлорные каналы [28]. В работах 2011 г. (III фаза исследований), проводимых в США, представлены данные о 112 больных МВ, получавших этот препарат по 150 мг/сут в течение 16 нед [29]. У больных определялся генотип с аллелем G551D. Спустя 16 нед был отмечен небольшой прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду

(+1,6%) и небольшое уменьшение концентрации хлоридов потовой жидкости (–2,9 ммоль/л). Таким образом, при исследовании действия этого потенциатора у лиц с мутациями G551D, G178R, G551S, G1244E, G1349D было выявлено достоверное увеличение хлоридного транспорта. У носителей этих мутаций базальный уровень хлоридного транспорта низкий, но наблюдается высокий уровень хлоридов потовой жидкости, что свидетельствует о минимальной функции белка МВТР.

Проводятся испытания нескольких корректоров, обсуждаются как данные, полученные при наблюдениях в культуре ткани, так и результаты II и III фаз исследования с участием больных МВ. Корректор VX-809 увеличивает транспорт свернутого белка МВТР из эндоплазматического ретикулума к мембране, что приводит к нарастанию ионного транспорта в культуре тканей гомозигот по F508del по сравнению с культурой тканей здоровых лиц [28]. Сделано заключение о целесообразности сочетания корректора и потенциатора или двух корректоров. В работе E. Kerem et al. (2011) приводятся данные исследования III фазы препарата Ataluren (PTC124), который помогает считывать ген МВТР у пациентов с нонсенс-мутацией [30]. Обследовано 238 больных МВ старше 6 лет. Авторы делают осторожные выводы о положительном влиянии лечения на выживаемость. Среди корректоров, исправляющих действие эпителиальных клеток, наиболее перспективным представляется корректор 29.

Одним из биотехнологических средств, направленных на стимуляцию альтернативных хлорных каналов, которые в некоторой степени могут компенсировать дефицит МВТР в эпителии ДП, является ингаляционная форма Moli1901 (duramycin) – полициклического пептида, полученного из *Streptomyces cinnamonum*. В опытах in vitro показано, что Moli1901 вызывает увеличение транспорта хлоридов и, следовательно, секрецию жидкости клетками назального эпителия.

Таким образом, несмотря на сложность расстройств ионного транспорта при МВ и наличие многих нерешенных

вопросов, уже намечены пути их коррекции на патогенетическом уровне, причем интерес к этой проблеме и, соответственно, количество работ за последние 3 года резко увеличились.

Список литературы

1. Кусова З.А. и др. // Рус. мед. журн. 2010. № 5. С. 265.
2. Амелина Е.Л. и др. // Пульмонология. 2006. Прилож. по муковисцидозу. С. 30.
3. Knowles M.R. et al. // Science. 1983. V. 221. № 9. P. 1067.
4. Knowles M.R. et al. // J. Clin. Invest. 1983. V. 71. № 3. P. 1410.
5. Anderson M.P. et al. // Science. 1991. V. 253. P. 202.
6. Ko Y.H., Pedersen P.I. // J. Biol. Chem. 1995. V. 270. № 38. P. 22093.
7. Welsh M.J., Smith A.E. // Cell. 1993. V. 73. P. 1251.
8. Welsh M.J., Ramsey B.W. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. P. 148.
9. Knowles M.R. et al. // J. Clin. Invest. 1997. V. 100. № 10. P. 2588.
10. Bush A. et al. // Prog. Respir. Res. 2006. V. 34. P. 116.
11. Stutts M.J. et al. // Science. 1995. V. 269. P. 847.
12. Smith J.J. et al. // J. Clin. Invest. 1994. V. 93. № 3. P. 1307.
13. Voilley N. et al. // Genomics. 1995. V. 28. P. 560.
14. Boucher R.C. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994. V. 150. P. 581.
15. Quinton P.M. // FASEB J. 1990. V. 4. P. 2709.
16. Guggino W.B. // J. Bioenerg. Biomembr. 1993. V. 35. P. 27.
17. Stutts M.J. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. V. 89. P. 1621.
18. Zapp K.G. et al. // N. Am. Cystic Fibrosis Conf. Pediatr. Pulmonol. 1997. Suppl. 14. P. A166.
19. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. // Врач. 2011. № 3. С. 8.
20. Сергиенко Д.Ф. и др. // Особенности клинического течения и механизмы иммунной регуляции у детей с муковисцидозом. Астрахань, 2010.
21. Vergison A. // Antimicrob. Chemother. 2007. V. 59. P. 893.
22. Сесь Т.П. и др. // Пульмонология. 2006. Прилож. С. 68.
23. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб., 2002.
24. Hofmann T. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. P. 1844.
25. Visca A., Bignamini E. // Lancet. 1996. V. 347. P. 1126.
26. Benedetto G.P. et al. // Eur. Respir. J. 1988. V. 1. Suppl. 3. P. 12S.
27. Wilshanski M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. № 3. P. 860.
28. Van Goor F. et al. // J. Cyst. Fibr. 2010. V. 9. Suppl. 1. P. S14.
29. Flume P.A. et al. // J. Cyst. Fibr. 2011. V. 10. Suppl. 1. P. S16.
30. Kerem E. et al. // J. Cyst. Fibr. 2011. V. 10. Suppl. 1. P. S17.

Статья создана при поддержке компании "Новартис"

GenMed / A 4/0112/6000



Продолжается подписка на научно-практический журнал "Атмосфера. Новости кардиологии"

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 340 руб., на один номер – 170 руб.

Подписной индекс 37211