https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-2-269-275

Check for updates

От репродуктолога к пульмонологу, или долгий путь к диагнозу: клинические наблюдения

В.Б.Черных[1, 2], *Ю.Л.Мельяновская*[1, 3], *Т.А.Киян*[1, 3] ✉, *Е.Е.Брагина*[1, 4], *О.А.Соловова*[1], *Е.И.Кондратьева*[1, 3]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

[2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»: 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1

[4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1

Резюме

Диагностика многих наследственных заболеваний, в частности первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) и муковисцидоза (МВ), остается недостаточно эффективной. Зачастую позднее выявление данных заболеваний происходит в ходе обследования по поводу бесплодия. **Целью** работы явилось описание 2 клинических наблюдений мужского бесплодия с поздней верификацией наследственных заболеваний респираторного тракта. **Материалы и методы.** Обследованы 2 пациента мужского пола (33 и 32 лет) с первичным бесплодием в браке, обусловленным тотальной или субтотальной астенотератозооспермией. Проведено комплексное клиническое обследование, выполнены компьютерная томография органов грудной клетки и околоносовых пазух, стандартное спермatологическое исследование, электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов и клеток назального эпителия, секвенирование гена *CFTR*, полноэкзомное секвенирование, прямое автоматическое секвенирование по Сенгеру. **Результаты.** По результатам комплексного генетического, пульмонологического, андрологического и электронно-микроскопического обследования у обоих пациентов выявлены аутосомно-рецессивные моногенные заболевания, сопровождающиеся поражением органов дыхательной системы и первичным мужским бесплодием. У пациента с тотальной астенотератозооспермией диагностирована ПЦД, связанная с вероятно патогенными вариантами в гене *DRC1*. У пациента с обструктивной азооспермией выявлена смешанная форма МВ, вызванная 2 патогенными вариантами в гене *CFTR*. **Заключение.** По результатам представленных клинических наблюдений наглядно продемонстрированы трудности длительного диагностического поиска у пациентов, что связано с невыраженной клинической картиной, отсутствием подробного анамнеза и соответствующего обследования.

Ключевые слова: аксонема, ресничка, жгутик, сперматогенез, астенотератозооспермия, первичная цилиарная дискинезия, полноэкзомное секвенирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Научно-исследовательской работы «Комплексный анализ генофенотипических корреляций при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии» (регистрационный номер 122032300396-1).

Этическая экспертиза. Для проведения исследования от пациентов получено разрешение и подписано добровольное информированное согласие. Исследование и форма информированного согласия одобрены 15.10.18 Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам центра коллективного пользования «Геном» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации за проведение полноэкзомного секвенирования и интерпретацию полученных данных.

© Черных В.Б. и соавт., 2025

Для цитирования: Черных В.Б., Мельяновская Ю.Л., Киян Т.А., Брагина Е.Е., Соловова О.А., Кондратьева Е.И. От репродуктолога к пульмонологу, или долгий путь к диагнозу: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2025; 35 (2): 269–275. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-269-275

From a reproductive specialist to a pulmonologist, or a long path to diagnosis: clinical observations

Vyacheslav B. Chernykh[1, 2], *Yuliya L. Melyanovskaya*[1, 3], *Tatiana A. Kyian*[1, 3] ✉, *Elizaveta E. Bragina*[1, 4], *Olga A. Solovova*[1], *Elena I. Kondratyeva*[1, 3]

[1] Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Centre for Medical Genetics”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia

[2] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

[3] **State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region: ul. Kominterna 124A, build. 1, Moskovskaya obl., Mytishchi, 141009, Russia**

[4] **Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation: Leninskye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia**

Abstract

Diagnosis of many inherited diseases, particularly primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis (CF), remains inadequate. These diseases are often detected late in the course of infertility evaluation. **The aim** is to describe two clinical observations of male infertility with late detection of hereditary respiratory tract diseases. **Methods.** Two male patients, aged 33 and 32 years, with primary marital infertility due to total or subtotal asthenoteratozoospermia were studied. A comprehensive clinical examination, CT of the chest and paranasal sinuses, standard spermatological examination, electron microscopic examination of spermatozoa and nasal epithelial cells, *CFTR* gene sequencing, whole exome sequencing, and direct automated Sanger sequencing were performed. **Results.** Based on the results of a comprehensive genetic, pulmonological, andrological, and electron microscopic examination, both patients were diagnosed with autosomal recessive monogenic diseases associated with respiratory damage and primary male infertility. The patient with total asthenoteratozoospermia was diagnosed with primary ciliary dyskinesia (PCD) associated with probable pathogenic variants in the *DRC1* gene, while the patient with obstructive azoospermia was diagnosed with a pancreatic-insufficient of cystic fibrosis caused by two pathogenic variants in the *CFTR* gene. **Conclusion.** The presented clinical cases demonstrate a prolonged diagnostic search in patients associated with an unpronounced clinical picture, lack of detailed anamnesis and appropriate investigations.

Key words: axoneme, cilium, flagellum, spermatogenesis, asthenoteratozoospermia, primary ciliary dyskinesia, whole exome sequencing.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The study was carried out as part of the research project "Complex analysis of genophenotypic correlations in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia" (registration number 122032300396-1).

Ethical expertise. The permission was obtained from both patients and voluntary informed consent was signed before the study. The study and the informed consent form were approved on October 15, 2018 by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics" under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Acknowledgements. The authors would like to thank the staff of The Shared Resource Centre (SRC) "Genome" of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics" under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for performing the whole exome sequencing and interpreting the data obtained.

© Chernykh V.B. et al., 2025

For citation: Chernykh V.B., Melyanovskaya Yu.L., Kyian T.A., Bragina E.E., Solovova O.A., Kondratyeva E.I. From a reproductive specialist to a pulmonologist, or a long path to diagnosis: clinical observations. *Pul'monologiya.* 2025; 35 (2): 269–275 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-269-275

Тотальная и субтотальная астено- и астенотератозооспермия – это выраженное (до 0–2 %) снижение количества прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте (референсные значения данных сперматологических показателей – ⩾ 32 и ⩾ 4 % соответственно) [1]. Данные формы патозооспермии являются тяжелыми и, как правило, не поддаются лечению. Для решения проблемы репродукции при характерном в данном случае первичном мужском бесплодии требуется использование вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) / интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection* – ICSI)).

Жгутик сперматозоида похож по строению на реснички (цилии) мерцательного эпителия, содержит аксонему, которая является их структурной основой и обеспечивает движение. В состав жгутика сперматозоида и реснички входят около 250 белков, а морфогенез регулируют более чем 500 генов [2]. В базе данных *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) содержатся различные моногенные формы бесплодия как с изолированной астенотератозооспермией, так и в сочетании с аномалиями строения аксонемы ресничек дыхательного эпителия, обусловленными патогенными вариантами нуклеотидной последовательности в генах, ответственных за развитие первичной цилиарной дискинезии (ПЦД). ПЦД – это группа редких полиорганных заболеваний, поражающих органы респираторного тракта и ЛОР-органы, а также репродуктивную систему. У женщин с ПЦД отмечается нарушение движения ресничек в фаллопиевых трубах, эндометрии [3], у мужчин – выраженная астено- / астенотератозооспермия, а также нарушение движения ресничек в эфферентных семенных канальцах, что может являться причиной нарушения женской и мужской фертильности [4].

Муковисцидоз (МВ) является наиболее частым моногенным заболеванием, приводящим к мужскому бесплодию. У мужчин с патогенными вариантами в гене *CFTR* отмечается как изолированная обструктивная азооспермия вследствие двусторонней аплазии семявыносящих протоков (синдром двусторонней аплазии семявыносящих протоков (*Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens* – CBAVD)), являющийся одним из вариантов МВ-ассоциированных заболеваний, так и в сочетании с другими клиническими проявлениями МВ. В настоящий момент одними из актуальных проблем в изучении МВ являются определение генотип-фенотипических корреляций, оценка вклада в развитие заболевания редких и ранее не идентифицированных патогенных вариантов, а также вариантов с неопределенным клиническим значением [5].

Целью работы являлось описание случаев мужского бесплодия с поздней верификацией наследственных заболеваний респираторного тракта по данным клинических наблюдений.

Материалы и методы

Для получения реснитчатого эпителия носовой полости в период ремиссии заболевания с использованием одноразового цитологического браша BC-202D-5010 длиной 1,150 мм, диаметром 5,0 мм (*Olympus Medical Systems Corp.*, Япония) проводилась браш-биопсия.

Сперматологическое исследование выполнялось согласно рекомендациям лабораторного руководства Всемирной организации здравоохранения (2010).

С помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) исследовалась ультраструктура ресничек клеток эпителия респираторного тракта (браш-биоптаты) и сперматозоидов из эякулята. Образцы реснитчатого эпителия и нативного эякулята фиксировались в 2,5%-ном растворе глютарового альдегида на 0,1М какодилатном буфере в течение 24 ч. После дегидратации проводили пропитку жидкой эпоксидной смолой. Ультратонкие срезы ресничек и сперматозоидов получали на ультрамикротоме *Reichert Jung Ultramicrotome, Ultracut* E (Вена, Австрия) с помощью алмазного ножа (DiATOME *Ultra* 35deg *Diamond Knife* 1.5 mm, Нидау, Швейцария). Препараты исследовались с помощью электронного микроскопа JEM-1011 (JEOL, Акишима, Япония) оборудованного камерой *Orius SC1000 W camera* (*Gatan Inc.*, Плезантон, Калифорния, США) при ускоряющем напряжении 80 киловольт.

Забор ректальных биоптатов для определения разницы кишечных потенциалов (ОРКП) проводился эндоскопическим путем с помощью оборудования *Olympus Disposable EndoTherapy EndoJaw Biopsy Forceps* (*model* #FB-23OU, *Olympus Corporation,* Токио, Япония). Метод ОРКП применялся согласно европейским стандартным операционным процедурам V2.7_26.10.11 [6].

Генетические методы

Проводилось клинико-генетическое обследование пациентов со сбором анамнестических данных и родословной, оценкой данных ранее проведенных обследований и осмотром. По результатам обследования выполнено повторное медико-генетическое консультирование.

Полноэкзомное секвенирование: анализ ДНК проведен на секвенаторе нового поколения DNBSEQ-400 (BGI *Group*, Шенжень, Китай) методом парно-концевого чтения (2 × 150 п. о.). Для пробоподготовки использовалась методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям около 20 тыс. генов, технологией создания кольцевой формы NGS библиотеки (наборы *Nanodigmbio NadPrep* DNA *Library Kit* (MGI) и *Nanodigmbio NEXome Plus Panel v*. 1.0).

Полное секвенирование гена *CFTR* выполнено с помощью секвенатора *Illumina Miseq* набором *MiSeq Reagent Kit* v2 (500-cycles) методом парно-концевого чтения *(Illumina, Inc.*, Калифорния, США).

Клиническое наблюдение № 1

Пациент П. 33 лет обратился к врачу-андрологу в связи с отсутствием беременности у супруги в течение 5 лет. Супруга 32 лет здорова, беременностей не было. Жалоб со стороны других органов и систем на момент обращения не было. Супруги не являются родственниками, генеалогический анамнез по врожденным аномалиям бронхолегочной системы, органов мочеполовой системы, нарушению фертильности, наследственным заболеваниям не отягощен.

При двукратном стандартном сперматологическом исследовании у пациента выявлены тотальная астенозооспермия (прогрессивно подвижные сперматозоиды – 0 %) и тератозооспермия (морфологически нормальные сперматозоиды – 1 %). Остальные сперматологические параметры находились в пределах референсных значений. По результатам ультразвукового исследования органов мошонки и исследования уровня гормонов крови патологии не выявлено.

По результатам электронно-микроскопического исследования сперматозоидов в 67 % сперматозоидов выявлена дезорганизация аксонемы жгутика (см. рисунок, C), в 80 % сперматозоидов – дисплазия фиброзной оболочки (ДФО) жгутика сперматозоида (норма – ⩽ 30 и ⩽ 10 % соответственно) (см. рисунок, C, D). Установлен предварительный диагноз «синдром ДФО».

С целью выявления генетической причины заболевания выполнено полноэкзомное секвенирование, по результатам которого выявлены 2 вероятно патогенных варианта в гене *DRC1*. По результатам обследования родителей пациента (сегрегационный анализ) установлено, что выявленные варианты находятся в транс-положении. *DRC1* экспрессирует белок, находящийся в нексин-динеиновом комплексе аксонемы ресничек и жгутиков. В базе данных OMIM описаны 2 заболевания, связанные с гомозиготными или компаунд-гетерозиготными вариантами в гене *DRC1* – изолированное нарушение сперматогенеза и ПЦД, тип 21.

При повторном опросе пациент сообщил о перенесенной правосторонней нижнедолевой пневмонии в возрасте 27 лет, бронхиальной астме в раннем детском возрасте и постоянной заложенности носа (оценка по шкале PICADAR – 3 балла); отитами и снижением слуха не страдал.

Для уточнения диагноза пациенту рекомендованы компьютерная томография (КТ) пазух носа и органов грудной клетки (ОГК), ТЭМ ресничек назального эпителия. По результатам КТ ОГК выявлены КТ-признаки полипозного риносинусита. По данным КТ ОГК выявлены признаки локального тяжистого фиброза в S5 обоих легких. По данным ТЭМ ресничек назального эпителия в аксонеме обнаружено отсутствие внутренних динеиновых ручек и капсулы вокруг центральной пары микротрубочек, выявлен дефект центральных микротрубочек и радиальных спиц (см. рисунок, A).

По результатам комплексного обследования у пациента установлена ПЦД.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Ш. 33 лет обратился к врачу-андрологу в связи с отсутствием беременности у супруги в течение 1 года. С детства отмечал жалобы на боли в животе, нарушение стула в виде диареи и стеатореи, снижение панкреатической эластазы кала 1–55 мкг / г. В течение многих лет наблюдался у гастроэнтеролога с неуточненным диагнозом, у терапевта – с жалобами на эпизоды сухого кашля. Генеалогический анамнез по бронхолегочным заболеваниям, врожденным аномалиям / порокам развития или наследственным заболеваниям не отягощен. Со слов пациента, брат и сестра здоровы, родители не состоят в кровном родстве. По результатам повторного спермиологического

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

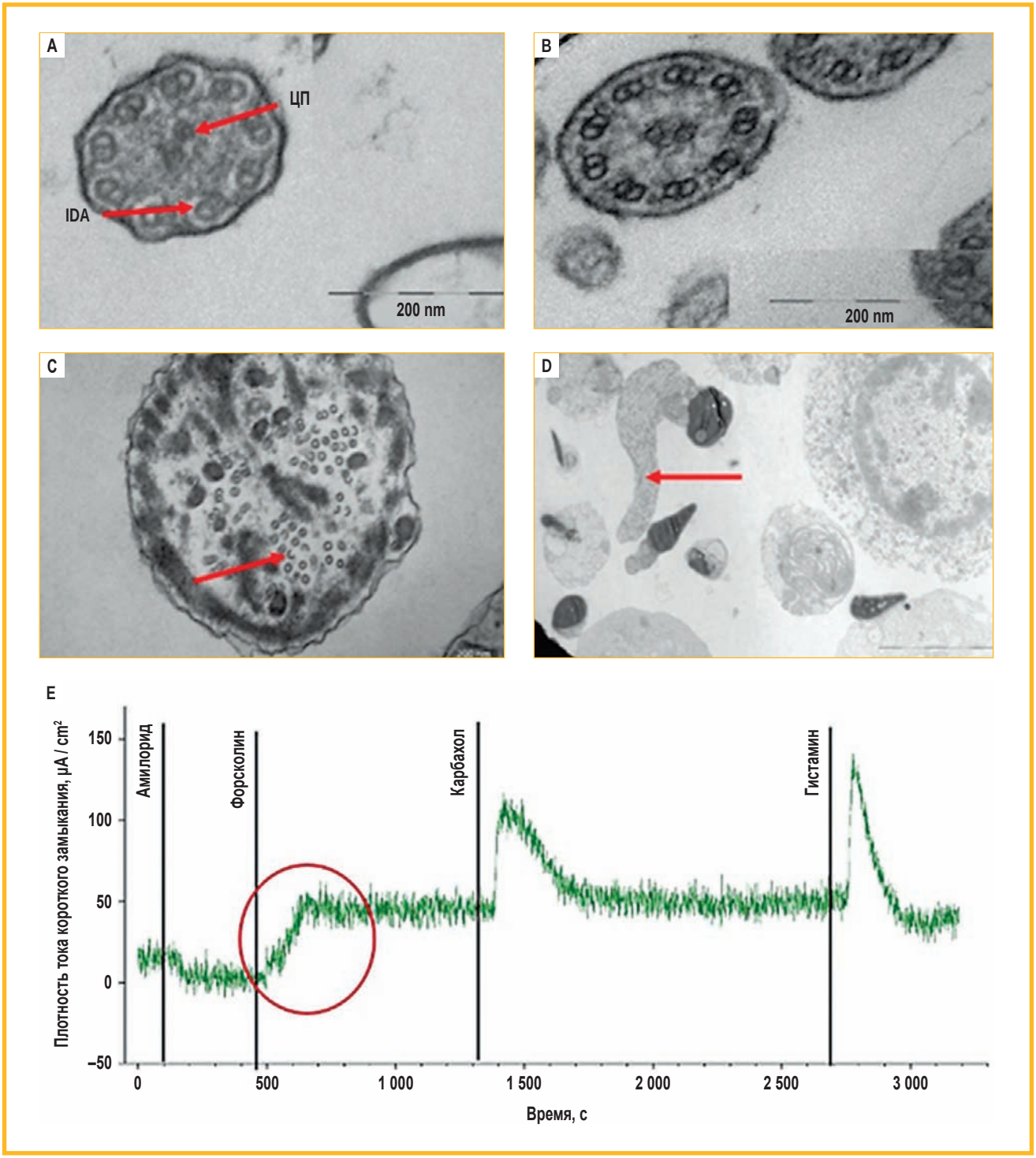

Рисунок. A – фотограмма результатов трансмиссионной электронной микроскопии ресничек респираторного эпителия у пациента с первичной цилиарной дискинезией (отсутствие внутренних динеиновых ручек), дефект центральных микротрубочек и радиальных спиц; B – у здорового человека (норма); C, D – фотограмма результатов трансмиссионной электронной микроскопии сперматозоидов у пациента с первичной цилиарной дискинезией (C – дезорганизация аксонемы жгутика; D – сперматозоид с дисплазией фиброзной оболочки жгутика); E – результаты определения разницы кишечных потенциалов у пациента с муковисцидозом (плотность тока короткого замыкания в ответ на введение амилорида (натриевые ENaC-каналы) составила 7,17 ± 1,67 μA / см^2. Изменение плотности тока короткого замыкания в ответ на введение форсколина (хлорные CFTR-каналы) составило 22,5 ± 4,42 μA / см^2, при этом подтвердилось снижение функции канала. В ответ на введение гистамина (кальциевые CaCCs-каналы) плотность тока короткого замыкания составила 39 ± 2,83 μA / см^2

Примечание: ΔISC – плотность тока короткого замыкания.

Figure. A – transmission electron microscopy image of respiratory epithelial cilia in a patient with primary ciliary dyskinesia (absence of internal dynein arms), defect of the central complex and radial spokes; B – in a healthy individual (normal); C, D – transmission electron microscopy image of spermatozoa in a patient with primary ciliary dyskinesia (C – disorganization of the flagellar axoneme; D – spermatozoon with dysplasia of the fibrous sheath of the flagellum); E – the intestinal potential difference in a patient with cystic fibrosis. The short-circuit current density in response to amiloride administration (sodium ENaC channels) was 7.17 ± 1.67 μA/cm^2. The change in short-circuit current density in response to forskolin administration (chloride CFTR channels) was 22.5 ± 4.42 μA/cm^2, and a decrease in channel function was confirmed. The short-circuit current density in response to histamine administration (calcium CaCCs channels), was 39 ± 2.83 μA/cm^2.

исследования в возрасте 25 лет у пациента диагностировано первичное мужское бесплодие, обусловленное обструктивной азооспермией.

По результатам поиска частых патогенных вариантов в гене *CFTR* выявлен патогенный вариант F508del в гетерозиготном состоянии, а при секвенировании гена *CFTR* – 2-й вариант нуклеотидной последовательности p.(Met952Ile) в гетерозиготном состоянии. По результатам ОРКП выявлена сниженная функция канала CFTR, что свидетельствует в пользу патогенности варианта p. (Met952Ile) (см. рисунок, Е).

У супруги пациента частых патогенных вариантов в гене *CFTR* не обнаружено.

Проведена пункционная биопсия придатка яичка, в результате которой получены сперматозоиды, одна часть из которых была криоконсервирована, другая использована в программе ЭКО, в результате которого у супруги пациента наступила беременность, завершившаяся рождением здоровой девочки.

В возрасте 32 лет у пациента усилились эпизоды кашля и проявления дыхательного дискомфорта, при этом функция внешнего дыхания оставалась в норме (форсированная жизненная емкость легких – 95,3 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 87,2 %). Потовая проба на аппарате Нанодакт: проводимость пота эквивалентна 65,0 ммоль / л NaCl (норма – < 50 ммоль / л). На данным КТ ОГК и придаточных пазух носа патологии не выявлено. При выполнении КТ органов брюшной полости обнаружены признаки умеренной атрофии поджелудочной железы, диффузные изменения печени. Панкреатическая эластаза-1 кала в норме (> 200 мкг / мг). По данным микробиологического исследования мазка с задней стенки ротоглотки выявлено наличие *Klebsiella pneumoniae* в количестве 1×10^5.

Обсуждение

По результатам представленных клинических наблюдений наглядно продемонстрированы трудности длительного диагностического поиска, что связано, с одной стороны, с невыраженной клинической картиной у описанных пациентов, с другой – с отсутствием сбора подробного анамнеза и назначений соответственных специальных лабораторных и генетических исследований. Учитывая эти данные, диагноз был установлен во взрослом возрасте в ходе комплексного обследования по поводу бесплодия в браке. Данные клинические наблюдения свидетельствуют о важности комплексного обследования с целью установления точного диагноза и лечения хронических заболеваний респираторного тракта.

МВ является наиболее частым моногенным заболеванием, приводящим к мужскому бесплодию. МВ характеризуется поражением различных органов, в первую очередь дыхательной и пищеварительной систем [5, 7]. Согласно литературным данным, бесплодие встречается у 97–98 % мужчин с МВ [5]. Отсутствие возможности зачатия естественным путем у мужчин с МВ в большинстве случаев обусловлено нарушениями проходимости семявыносящих путей из-за врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков / CBAVD [5, 7–9]. Нарушение проходимости семявыносящих путей при этом вызвано аномалиями развития придатков яичек и / или семявыносящих протоков (*vas deferens*) и сопровождаются аплазией / гипоплазией семенных пузырьков, приводя к обструктивной азооспермии, олигоспермии [7–9]. К зачатию естественным путем способны < 2 % мужчин с МВ, которые, как правило, являются носителями легких патогенных вариантов / генотипов *CFTR*, в частности «легочного» варианта 3 849 + 10kb C>T [8], что следует учитывать при обследовании, ведении пациентов, а также планировании медицинских мероприятий, направленных на решение проблем репродукции у молодых мужчин с МВ [9].

Другой относительно частой формой генетически обусловленного мужского бесплодия, связанного с тяжелой астено- / тератозооспермией, является ПЦД. Точная распространенность бесплодия у пациентов с ПЦД не установлена, но показано, что нарушение фертильности встречается чаще у пациентов мужского пола (⩽ 83 %) по сравнению с женщинами (⩽ 61 %) [10]. Можно сделать вывод, что при МВ и ПЦД мужское бесплодие встречается с очень высокой частотой и является одним из распространенных симптомов данных заболеваний. Пациенты с мягкими / стертыми клиническими формами заболеваний (часто имеющие легкие генетические варианты / генотипы), а также обследующие их врачи могут не акцентировать внимание на проявлениях со стороны респираторной системы или других органов. Мягкие клинические формы МВ, МВ-ассоциированных заболеваний (CBAVD, хронический панкреатит и др.) и ПЦД могут манифестировать не в детском возрасте, а позднее, или иметь стертые или атипичные проявления, что затрудняет диагностику данных заболеваний. В таких случаях поражение репродуктивной системы может быть основным проявлением этих заболеваний, поэтому их диагностика возможна только во взрослом возрасте, когда будет диагностировано бесплодие.

Следует также отметить, что актуальной остается дифференциальная диагностика МВ и ПЦД с клинически схожими заболеваниями, такими как первичные иммунодефициты, целиакия, бронхиальная астма, различные этиологические формы хронического полипозного риносинусита, идиопатического легочного фиброза, другие формы мужского бесплодия (обструктивная азооспермия, не связанная с МВ, CBAVD, ДФО и др.). В связи с этим у пациентов с подозрением на ПЦД и МВ актуально проведение КТ ОГК, околоносовых пазух носа, высокоскоростной микроскопии ресничек, ТЭМ реснитчатого эпителия, молекулярно-генетического обследования, при необходимости – подтверждение диагноза МВ с помощью методов определения функциональной активности ионных каналов [6].

Решение проблемы деторождения у мужчин с бесплодием, страдающих МВ и ПЦД, возможно с помощью проведения программ ЭКО / ICSI. У пациентов без тяжелых форм патозооспермии может рассматриваться планирование беременности естественным путем при отсутствии носительства у их партнерш патогенных вариантов в каузативных генах. При наличии носительства у обоих партнеров рекомендовано

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

решение проблемы бесплодия с помощью программ ЭКО / ICSI с проведением преимплантационного генетического тестирования на данные моногенные заболевания (ПГТ-М) [9].

У мужчин с МВ следует рассматривать возможность криоконсервации сперматозоидов (при отсутствии азооспермии – из эякулята, при азооспермии / криптозооспермии – из биоптата тестикулярной ткани) для проведения в дальнейшем программ ЭКО / ICSI.

Заключение

Учитывая, что при МВ и ПЦД отмечаются мультисистемные проявления, а сами патологии являются распространенными наследственными заболеваниями с поражением респираторной системы, при их диагностике необходимо обращать внимание на тщательный сбор анамнеза, комплексное обследование и направление пациентов в соответствующие специализированные центры, где специалисты смогут своевременно установить диагноз, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению качества их жизни. Для установления точного диагноза, определения тактики ведения и лечения, репродуктивного прогноза и оценки рисков заболевания у потомства, необходимости их дородовой профилактики у данных пациентов важно проводить сперматологическое исследование и электронно-микроскопическое исследование сперматозоидов и ресничек назального эпителия в сочетании с клинико-инструментальными и молекулярно-генетическим исследованиями.

Литература

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization; 2010. Available at: *https://andrologylab.gr/wp-content/uploads/2020/09/WHO-Manual-2010.pdf*
2. Брагина Е.Е., Арифулин Е.А., Сенченков Е.П. Генетически обусловленные нарушения подвижности сперматозоидов человека. *Онтогенез*. 2016; 47 (5): 271–286. Доступно на: *http://ontogenez.org/archive/2016/5/Bragina_2016_5.pdf*
3. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.
4. Aprea I., Nöthe-Menchen T., Dougherty G.W. et al. Motility of efferent duct cilia aids passage of sperm cells through the male reproductive system. *Mol. Hum. Reprod*. 2021; 27 (3): gaab009. DOI: 10.1093/molehr/gaab009.
5. Черных В.Б., Соловова О.А. Мужское бесплодие: взгляд генетика на актуальную проблему. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (7): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190517.
6. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax*. 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
7. Sedova A.O., Shtaut M.I., Bragina E.E. et al. Comprehensive semen examination in patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *Asian J. Androl*. 2023; 25 (5): 591–597. DOI: 10.4103/aja2022115.
8. Репина С.А., Красовский С.А., Сорокина Т.М. и др. Патогенный вариант 3849+10kbC>T гена CFTR как главный предиктор сохранения фертильности у мужчин с муковисцидозом. *Генетика*. 2019; 55 (12): 1481–1486. DOI: 10.1134/S0016675819120105.
9. Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В. и др. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (1): 26–37. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-001.
10. Newman L., Chopra J., Dossett C. et al. The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. *Hum. Reprod. Update*. 2023; 29 (3): 347–367. DOI: 10.1093/humupd/dmad003.

Поступила: 17.01.25
Принята к печати: 07.02.25

References

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization; 2010. Available at: *https://andrologylab.gr/wp-content/uploads/2020/09/WHO-Manual-2010.pdf*
2. Bragina E.E., Arifulin E.A., Senchenkov E.P. [Genetically determined and functional human sperm motility decrease]. *Ontogenez*. 2016; 47 (5): 271–286. Available at: *http://ontogenez.org/archive/2016/5/Bragina_2016_5.pdf* (in Russian).
3. Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.L. et al. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 517–538. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538 (in Russian).
4. Aprea I., Nöthe-Menchen T., Dougherty G.W. et al. Motility of efferent duct cilia aids passage of sperm cells through the male reproductive system. *Mol. Hum. Reprod*. 2021; 27 (3): gaab009. DOI: 10.1093/molehr/gaab009.
5. Chernykh V.B., Solovova O.A. [Male infertility: genetic focus on actual problem]. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (7): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190517 (in Russian).
6. Derichs N., Sanz J., Von Kanel T. et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax*. 2010; 65 (7): 594–599. DOI: 10.1136/thx.2009.125088.
7. Sedova A.O., Shtaut M.I., Bragina E.E. et al. Comprehensive semen examination in patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *Asian J. Androl*. 2023; 25 (5): 591–597. DOI: 10.4103/aja2022115.
8. Repina S.A., Krasovskiy S.A., Sorokina T.M. et al. [Predictor of preserved fertility in male patients with cystic fibrosis]. *Genetika*. 2019; 55 (12): 1481–1486. DOI: 10.1134/S0016675819120105 (in Russian).
9. Repina S.A., Krasovskiy S.A., Shmarina G.V. et al. [Reproductive system status and the algorithm to solve fertility issues in men with cystic fibrosis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2019; 47 (1): 26–37. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-001 (in Russian).
10. Newman L., Chopra J., Dossett C. et al. The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. *Hum. Reprod. Update*. 2023; 29 (3): 347–367.

Received: January 17, 2025
Accepted for publication: February 07, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Черных Вячеслав Борисович – д. м. н., заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции, профессор кафедры эндокринных болезней Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; профессор кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени

Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 324-13-20; e-mail: chernykh@med-gen.ru (SPIN-код: 7652-9549; ORCID: *http://orcid.org/0000-0002-7615-8512*)
Vyacheslav B. Chernykh, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Genetics of Reproductive Disorders, Professor, Department of Endocrine Diseases, Institute of Higher and Further Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Professor, Department of General and Medical Genetics, Faculty of Medical Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 324-13-20; e-mail: chernykh@med-gen.ru (SPIN-code: 7652-9549; ORCID: *http://orcid.org/0000-0002-7615-8512*)

Мельяновская Юлия Леонидовна – научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-код: 5828-0122; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-8814-5532*)
Yuliya L. Melyanovskaya, Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: melcat@mail.ru (SPIN-code: 5828-0122; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-8814-5532*)

Киян Татьяна Анатольевна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (SPIN-код: 2966-3859; Scopus ID: 57205414678; ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8281-1162*)
Tatiana A. Kyian, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of the Cystic Fibrosis Center, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (499) 324-15-01; e-mail: bogdanovatata87@gmail.com (SPIN-code: 2966-3859; Scopus ID: 57205414678; ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8281-1162*)

Брагина Елизавета Ефимовна – д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; тел.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (SPIN-код: 7469-0750; ORCID: *https://orcid.org/0000 0002 8422 4962*)
Elizaveta E. Bragina, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of genetics of reproductive disorders, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Senior Researcher, Department of Electron Microscopy, The A.N.Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; tel.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (SPIN-code: 7469-0750; ORCID: *https://orcid.org/0000 0002 8422 4962*)

Соловова Ольга Александровна – научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-13-20; e-mail: olga_pilyaeva@list.ru (SPIN-код: 8491-4735; Scopus ID: 57214879230; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-1389-4731)*
Olga A. Solovova, Researcher, Laboratory of Genetics of Reproductive Disorders, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-13-20; e-mail: olga_pilyaeva@list.ru (SPIN-code: 8491-4735; Scopus ID: 57214879230; ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-1389-4731*)

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; руководитель Центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-6395-0407*)
Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of cystic fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; Head of the Cystic Fibrosis Center, Moscow Region State Budgetary Healthcare Institution "Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region"; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-6395-0407*)

Участие авторов

Черных В.Б. – написание текста статьи, координация работы авторской группы
Мельяновская Ю.Л. – проведение интерпретации генетических результатов, проведение и оценка результатов ОРКП, написание текста статьи
Киян Т.А. – консультация пациента, описание клинических случаев
Брагина Е.Е. – проведение и интерпретация трансмиссионной электронной микроскопии реснитчатого эпителия носовой полости и нативного эякулята пациентов
Соловова О.А. – медико-генетическое консультирование пациентов, интерпретация спермиологических исследований, написания текста статьи
Кондратьева Е.И. – идея исследования, написание текста статьи, консультирование пациентки, подготовка текста статьи, координация работы авторской группы
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Chernykh V.B. – writing the article, coordinating the work of the group of authors
Melyanovskaya Yu.L. – interpretation of genetic results, performance and evaluation of ORCP results, writing the article
Kiyan T.A. – patient consultation, description of the clinical cases
Bragina E.E. – performance and interpretation of transmission electron microscopy of ciliated epithelium of nasal cavity and native ejaculate of the patients

Solovova O.A. – medical and genetic counselling of the patients, interpretation of spermiological studies, writing the article
Kondratyeva E.I. – research idea, writing the article, consulting the patients, preparation of the article, coordination of the work of the group of authors

All authors made substantial contributions to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/