

Семейный случай первичной цилиарной дискинезии или редких вариантов в гене *DNAAF11*

Т.А.Киян¹ ✉, А.Г.Демченко¹, С.А.Смирнихина¹, Е.Е.Брагина^{1,2}, Е.Е.Лотник¹, О.А.Шагина¹,
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 Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40

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

Резюме

Ген *DNAAF11*, также известный как *LRRC6*, имеет аутосомно-рецессивное наследование и играет ключевую роль в процессе сборки динеинов — белков, необходимых для нормальной работы ресничек. Мутации в данном гене могут приводить к развитию первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) — редкого наследственного заболевания, характеризующегося нарушением функции реснитчатого эпителия и проявляющегося преимущественно в респираторной системе, а также других органах. Дефекты динеиновых ручек, связанные с мутациями в гене *DNAAF11*, вызывают нарушение их ритмичного движения и приводят к застою слизи, хроническим воспалительным процессам и повышенной восприимчивости к инфекциям дыхательных путей. **Целью** данной работы является описание семейного клинического наблюдения за матерью и ее сыном с подтвержденным диагнозом ПЦД. В рамках исследования выявлена мутация в гене *DNAAF11* у обоих пациентов: у матери — в гомозиготном состоянии (NM_012472.6: c.436G>C), а у сына — в компаунд-гетерозиготном состоянии: один NM_012472.6: c.436G>C вариант, который получен от мамы, и не описанный ранее генетический вариант NM_012472.6: c.1011A>G, унаследованный от отца. Диагноз ребенка подтвержден с помощью сегрегационного анализа. **Материалы и методы.** Для диагностики ПЦД использовались молекулярно-генетическое исследование, сегрегационный анализ, видеомикроскопия и электронная микроскопия реснитчатого эпителия, ALI-культивирование, иммунофлуоресцентное окрашивание. **Заключение.** Для целенаправленного поиска заболевания внутри семьи подчеркивается важность генетического консультирования семей, в которых проживают пациенты с ПЦД. Впервые обнаруженные мутации расширяют спектр вариантов в гене *DNAAF11*, связанных с дефектами ресничек при ПЦД, что обуславливает необходимость проведения молекулярно-генетического исследования. Ранняя диагностика способствует не только своевременному началу лечения, но и предотвращению прогрессирования заболевания и повышению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, ген *DNAAF11*, диагностика, реснитчатые клетки, ALI-культивирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка технологии диагностики первичной цилиарной дискинезии на основе комплексной оценки функции реснитчатого эпителия респираторного тракта» (регистрационный номер 123052200004-3).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 4 от 19.04.21). От пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

© Киян Т.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Киян Т.А., Демченко А.Г., Смирнихина С.А., Брагина Е.Е., Лотник Е.Е., Шагина О.А., Кондратьева Е.И. Семейный случай первичной цилиарной дискинезии или редких вариантов в гене *DNAAF11*. *Пульмонология*. 2025; 4804. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-4804

A familial case of primary ciliary dyskinesia or/rare variants in the *DNAAF11* gene

Tatiana A. Kyian¹ ✉, Anna G. Demchenko¹, Svetlana A. Smirnikhina¹, Elizaveta E. Bragina^{1,2},
Ekaterina E. Lotnik¹, Ol'ga A. Shchagina¹, 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 A.N.Belozersky Institute of Physical and Chemical Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation: Leninskiye gory 1, build. 40, Moscow, 119992, Russia

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

Abstract

The *DNAAF11* gene, also known as *LRRC6*, follows autosomal recessive inheritance and plays a key role in the assembly of dynein, a protein necessary for the normal functioning of cilia. Mutations in this gene can lead to primary ciliary dyskinesia (PCD), a rare hereditary disease characterized by impaired function of the ciliated epithelium, primarily in the respiratory system but also in other organs. Defects in dynein arms associated with mutations in the *DNAAF11* gene disrupt their rhythmic movement, leading to mucus stagnation, chronic inflammatory processes, and increased susceptibility to respiratory tract infections. **The aim** of this work is to describe the clinical case of a family consisting of a mother and her son, both with a confirmed diagnosis of PCD. The study revealed a mutation in the *DNAAF11* gene in both patients: the mother's was in a homozygous state (NM_012472.6: c.436G>C), and her son's was in a compound heterozygous state: one NM_012472.6: c.436G>C variant inherited from the mother (not previously described), and the second, NM_012472.6: c.1011A>G, inherited from the father. The child's diagnosis was confirmed by segregation analysis. **Methods.** The PCD diagnosis included: molecular genetic analysis, segregation analysis, video microscopy, electron microscopy of the ciliated epithelium, air-liquid interface (ALI) cell culture, and immunofluorescence staining. **Conclusion.** This clinical case highlights the importance of identifying genetic relationships and features of PCD within families. The newly discovered mutations expand the spectrum of variants in the *DNAAF11* gene associated with ciliary defects in PCD and emphasize the need for molecular genetic studies. Early diagnosis contributes to timely treatment initiation, preventing disease progression and improving patients' quality of life.

Key words: primary ciliary dyskinesia, *DNAAF11* gene, diagnosis, ciliated cells, ALI cell culture.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This work is part of the research project "Development of technology for diagnosing primary ciliary dyskinesia based on a comprehensive assessment of the function of respiratory tract ciliated epithelium" (registration number 123052200004-3).

Ethical review. The study was approved by the ethics committee of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (protocol No.4 dated April 19, 2021). Written informed consent was obtained from patients for the publication of personal medical information in an anonymized form.

© Kyian T.A. et al., 2025

For citation: Kyian T.A., Demchenko A.G., Smirnikhina S.A., Bragina E.E., Lotnik E.E., Shchagina O.A., Kondratyeva E.I. A familial case of primary ciliary dyskinesia or/rare variants in the *DNAAF11* gene. *Pul'monologiya*. 2025; 4804 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-4804

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — это одна из форм цилиопатий, генетических заболеваний, которые затрагивают структуру и функцию ресничек. Являясь редким заболеванием, ПЦД чаще всего наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлена дефектами подвижности ресничек [1]. У пациентов с этим состоянием наблюдаются неонатальные респираторные расстройства, хронический влажный кашель, патология ЛОР-органов, а также прогрессирующее хроническое воспаление и повреждение стенок бронхов, которое приводит к развитию бронхоэктазов. Помимо этого, могут возникать нарушения латеральности органов, включая пороки сердца, а также бесплодие в зрелом возрасте. Распространенность ПЦД составляет примерно 1 случай на 10 000–30 000 новорожденных, однако эти цифры, по всей вероятности, недооценены [2, 3]. Ранняя диагностика и своевременное лечение имеют решающее значение для улучшения прогноза при респираторных осложнениях, связанных с этим заболеванием. ПЦД характеризуется высокой генетической гетерогенностью: на сегодняшний день выявлены мутации, вызывающие заболевание, в > 60 различных генах, среди которых выделяется ген *LRRC6* (в соответствии с новой номенклатурой — *DNAAF11*) [4].

Ген *DNAAF11* кодирует цитоплазматический белок, состоящий из 463 аминокислот, который экспрессируется в подвижных реснитчатых клетках, включая клетки семенников и респираторные эпителиальные клетки. Впервые роль этого гена как причины первичной цилиарной дискинезии описана в 2012 г. [5]. По результатам исследований на животных моделях показано, что отсутствие белка *DNAAF11* приводит к снижению подвижности ресничек, поскольку он

играет важную роль в правильной сборке аксоном внутренних и внешних динеиновых ручек, необходимых для нормальной функции ресничек [6, 7]. Мутации в данном гене могут вызывать нарушение движения ресничек дыхательных путей и жгутиков сперматозоидов. При наличии вариантов в гене *DNAAF11* у 50 % пациентов наблюдается транспозиция внутренних органов (*situs inversus*). Предполагается, что заболевания, связанные с мутациями *DNAAF11*, составляют около 3 % от всех зарегистрированных случаев ПЦД [5, 8].

Целью данной работы являлось описание клинического наблюдения семейной ПЦД у пациентки и ее сына с впервые выявленным вариантом в гене *DNAAF11*.

Молекулярно-генетическое исследование

ДНК пациентов была выделена из периферической крови с помощью набора реагентов *Qiagen* согласно протоколу производителя.

Анализ ДНК пациента выполнен на секвенаторе нового поколения *Illumina NextSeqDx 500* с использованием реагентов *SeqCap EZ HyperCap Workflow*. К названию выявленных вариантов применялась номенклатура HGVS*. Данные полноэкзомного секвенирования обрабатывались с использованием стандартного автоматизированного алгоритма анализа данных, предлагаемого компанией *Illumina***. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использовались проекты-образцы «1 000 геномов», ESP6500, *gnomAD* (v.3.1.2) и *RuExac* (база данных вариантов, полученных при полноэкзомном секвенировании (WES, CES) в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический

* <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA>

** <https://basespace.illumina.com>

научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации — ФГБНУ «МГНЦ»).

Выполнены проверка данных полноэкзомного секвенирования методом автоматического секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе *Applied Biosystems 3500 xL*, а также исследование ДНК матери, сына и отца при использовании набора *Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США)* согласно протоколу производителя. В качестве эталонной последовательности для гена *DNAAF11* использовалась ссылка из базы данных *RefSeq: DNAAF11 NM_012472.6*. Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру у отца и сына выявлен вариант с неопределенной клинической значимостью в гене *DNAAF11* (NM_012472.6): с.1011A>G, р.(Gln337=) в гетерозиготном состоянии.

Оценка патогенности данного варианта в исследуемых образцах проведена в соответствии с российскими рекомендациями по интерпретации данных, полученных методом массового параллельного секвенирования (MPS) (табл. 1).

Метод видеомикроскопического анализа функциональной активности реснитчатого эпителия щеточных биоптатов и ALI-культур. Образцы биопсии и ALI-клетки помещались на предметные стекла в предварительно подогретую среду. Для видеомикроскопии использовались микроскоп *Vert A1 (Zeiss, Китай)* и съемный КМОП-сенсор *Sony Exmor CMOS* разрешением 1,5 МП $\frac{1}{2}$.9 (E3ISPM01500KPA, Sony, Япония). Видеоизображения анализировались с помощью разработанной программы [9].

Трансмиссионная электронная микроскопия. Для оценки ультраструктурных изменений в реснитчатом эпителии биоптаты исследовались с помощью электронного микроскопа JEM-1011 (JEOL, Акишима, Япония), оборудованного камерой *Orius SC1000 W (Gatan Inc., Плезантон, Калифорния, США)* при 80 кВ [10].

Получение клеточных культур. Первичные эпителиальные клетки человека были получены из биоптата слизистой оболочки носа. Данные клетки культивировались на культуральном пластике, дифференцировка первичных эпителиальных клеток в реснитчатые клетки проводилась методом культивирования на границе раздела фаз «воздух / жидкость» (ALI) [11].

Иммунофлуоресцентное исследование. Иммунофлуоресцентное окрашивание ALI-культур проводилось на маркеры наружных динеиновых ручек (DNAI1 и DNAH5) и маркер реснитчатых клеток (β -тубулин) [12].

Таблица 1
Последовательность праймеров
Table 1
Primer sequence

Название	Последовательность (5' → 3')	Длина
DNAAF11 9F	GCATGGATATTTAAACGCC	21
DNAAF11 9R	CTTAAAAACATTGAGGCACCACAGC	26

Объектом исследования являлась семья из 4 человек, у 2 из которых выявлена ПЦД. Пациенты наблюдались в ФГБНУ «МГНЦ».

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «МГНЦ» № 4 от 19.04.21. От пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка 38 лет с синдромом Зиверта—Картагенера (СЗК). Из анамнеза известно, что после рождения она перенесла пневмонию. С 2-летнего возраста отмечался постоянный влажный кашель, заложенность носа, частые и затяжные бронхиты с практически постоянным отделением мокроты. В 8-летнем возрасте диагностирован СЗК. В возрасте 14 лет перенесла хронический бронхит с частыми ежегодными обострениями, диагностированы полипы носа, проведены многократные полипэктомии. Неоднократно в период обострений получала стационарное лечение, при госпитализациях выполнялись бронхоскопии для санации бронхиального дерева и внутривенная антибактериальная терапия. Отитами не болела, снижение слуха не диагностировалось.

В 17-летнем возрасте у пациентки наблюдалось увеличение выделения мокроты в объеме 100–150 мл в сутки, на фоне данного обострения была госпитализирована для стационарного лечения. В этом возрасте у пациентки впервые диагностированы бронхоэктазы в нижних долях обоих легких, также выявлен пневмоторакс слева. В течение первых суток госпитализации выросла дыхательная недостаточность до II степени, в связи с этим выполнено дренирование левой плевральной полости.

В 24-летнем возрасте по результатам бактериологического исследования мокроты обнаружена *Haemophilus influenzae* 8×10^7 . По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) — без динамики по сравнению с результатами 2002 г. (в возрасте 17 лет). По данным КТ околоносовых пазух выявлены полипы носа и хронический риносинусит.

В течение 12 лет пациентке регулярно проводилось микробиологические исследования мокроты с хроническим высевом *Pseudomonas aeruginosa* 10^6 , *Staphylococcus aureus* 3×10^4 , *Streptococcus viridans* 10^6 , в посеве из носа регулярно выделялись *P. aeruginosa* 3×10^4 , *S. aureus* 5×10^4 .

Пациентка замужем, самостоятельно забеременеть не смогла, в анамнезе 2 попытки экстракорпорального

Таблица 2
Динамика показателей спирометрии у пациентки
Table 2
Spirometry indicators of the patient over time

Год	Возраст пациентки, годы	ФЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %
2002	16	78	71,2
2009	23	74	66
2017	31	70	60
2019	33	68	59
2022	37	66	55
2023	38	68	57

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

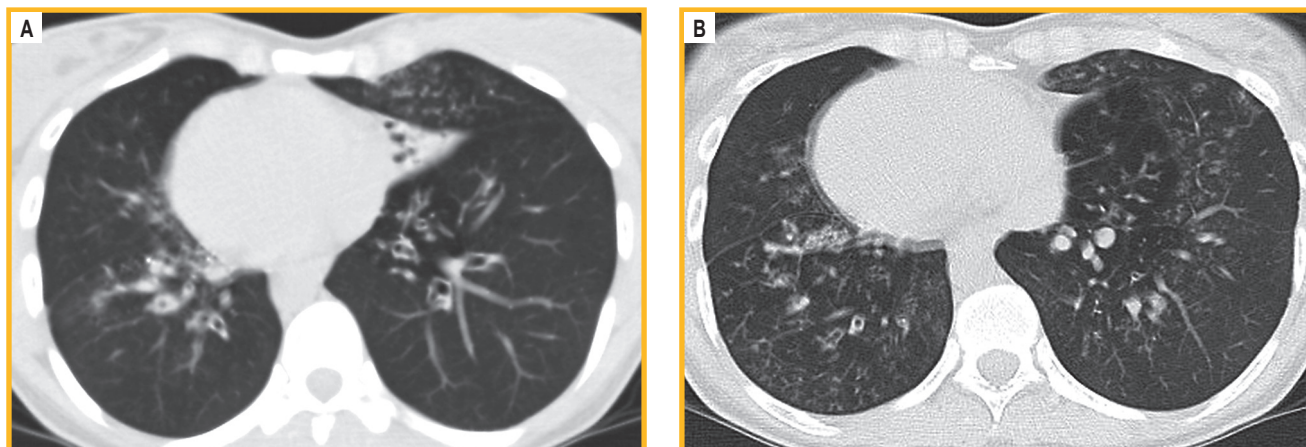


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (2022): визуализируется полная инверсия органов средостения и брюшной полости на уровне исследования. В нижних долях обоих легких определяются множественные цилиндрические бронхоэктазы с перибронхиальными участками «матового стекла», некоторые бронхоэктазы со слизисто-гнойными пробками. Средняя доля, расположенная слева, полностью ателектазирована. Внутри ателектаза имеются тракционные бронхоэктазы

Figure 1. Chest CT scan from 2022: complete inversion of the mediastinal and abdominal organs is visualized at the examination level. Multiple cylindrical bronchiectases with peribronchovascular ground-glass opacities are identified in the lower lobes of both lungs, some of which contain mucopurulent plugs. The left middle lobe is completely atelectatic. Traction bronchiectases are present within the atelectatic area

оплодотворения (ЭКО), в 2015 г. со второй попытки ЭКО родила двойню — девочку и мальчика. С рождения у дочери — открытое овальное окно без гемодинамических изменений, никаких патологических проявлений со стороны респираторного тракта не отмечалось, у сына — постоянный влажный кашель, преимущественно в ночное время, постоянная заложенность носа и частые обструктивные бронхиты. У супруга проявлений заболевания со стороны органов респираторного тракта не выявлено.

Начиная с 2002 г., отмечается ухудшение показателей спирометрии. В табл. 2 представлены данные функции внешнего дыхания (ФВД) с 2002 по 2023 г. После пробы с сальбутамолом значимых изменений в показателях ФВД не зарегистрировано.

При проведении бодиплетизмографии в возрасте 37 лет (2022) диагностировано нарушение вентиляционной способности легких по обструктивному типу среднетяжелой степени выраженности (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — 55 %, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 66 %_{долж.}), снижение скоростных показателей форсированного выдоха. Увеличение остаточного объема легких до 166 % и его доли в общей емкости легких. Гиперинфляция легких: увеличение доли функционирующей остаточной емкости легких в общей емкости легких до 143 %. Снижение жизненной емкости легких до 72 %_{долж.} за счет снижения емкости вдоха. Нарушения диффузионной способности легких легкой степени (66 %_{долж.}).

При бронхоскопии диагностирован двусторонний гнойный эндобронхит, проведена санация трахеобронхиального дерева.

По данным КТ околоносовых пазух (2022) — полипы носа и хронический риносинусит.

По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлена декстрокardia, порока сердца не установлено. Обнаружена дисфункция правого желудочка в виде дилатационной гипертрофии. Во время кардиологического осмотра установлен диагноз хроническое легочное сердце, который проявлялся умеренной легочной гипертензией и правожелудочковой рестриктивной кардиомиопатией.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек выявлена инверсия (транспозиция) всех

внутренних органов, а также правосторонняя пиелозектазия и расширение прилоханочного отдела мочеточника.

В 2022 г. пациентка получала бронхолитический препарат длительного действия (Сибри Бризхалер 50 мкг по 100 мкг в сутки), муколитические препараты в виде сиропов, разжижающих и стимулирующих секрецию и активирующих мукоцилиарный клиренс. В 2022 г. в течение 7 дней получала антибактериальную терапию *per os*.

Семейный анамнез: бабушка пациентки страдала бронхиальной астмой, у родного брата диагностирована шизофрения в 20-летнем возрасте. Родной брат супруга страдает аллергическим риноконъюнктивитом и дерматитом.

При осмотре в возрасте 38 лет (2023): рост — 163 см, масса тела — 53 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 19,9 кг/м². Частота дыхательных движений — 18 в минуту, частота сердечных сокращений — 70 в минуту, оценка по шкале PICADAR — 11 баллов. Жалобы на влажный кашель с выделением гнойной мокроты до 50–60 мл в сутки, умеренную заложенность носа, больше ночью, постоянную слабость, усталость, частые (7–8 раз в год) острые респираторные инфекции (ОРИ), невозможность полноценно работать.

Состояние средней степени тяжести, отмечается незначительная заложенность носа. Деформации ногтевых пластинок и ногтевых фаланг кистей и стоп не выявлено. Аускультативно дыхание жесткое, влажные среднепузырчатые хрипы в нижних отделах. Кашель влажный, продуктивный.

После установления диагноза в 2023 г. при регулярном наблюдении в период 2023–2024 гг. получала противовоспалительную терапию (азитромицин), проводилось лечение хронического риносинусита (мометазона фураат). Пациентка получила 3 курса стационарного лечения с внутривенным введением 2 антибактериальных препаратов синергического действия в течение 14 дней. Дважды проведена антибактериальная терапия препаратами группы фторхинолонов в связи с ОРИ.

На фоне адекватной терапии отмечалось снижение частоты обострений до 1–2 в год, уменьшение кашля, а также снижение объема выделяемой мокроты до 10–15 мл в сутки. Пациентка отмечает уменьшение усталости и слабости, повышение уровня общей работоспособности.

Клиническое наблюдение № 2

7-летний сын пациентки, данные которой представлены в клиническом наблюдении № 1. Жалобы на кашель преимущественно в ночное время без явной причины. В течение нескольких лет отмечалась постоянная заложенность носа.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й многоплодной беременности (в исходе 2-й попытки ЭКО), протекавшей в I триместре (в 5–6 нед.) с кровотечением, во II триместре — без особенностей, в III триместре (в 34–35 нед.) — с отеками; от 1-х оперативных родов бихориальной биамниотической двойней на 38-й неделе, масса тела при рождении — 2 900 г, рост — 48 см, 6 / 7 баллов по шкале Апгар. Головное предлежание обоих плодов. Состояние при рождении ребенка было тяжелым за счет острой дыхательной недостаточности, симптомов инфекционного токсикоза, внутриутробной пневмонии. Проводилась искусственная вентиляция легких в течение 24 ч. На 2-е сутки переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Проведен неонатальный скрининг.

Начиная с возраста 1 года отмечались частые ОРВИ и бронхиты, на фоне острой респираторной вирусной инфекции получал ингаляции с ипратропия бромидом / фенотеролом и будесонидом с положительным эффектом. В возрасте 2,5 года в гемограмме отмечалась эозинофилия — 18 % (1,3 кл. / мкл), 14 % (0,8 кл. / мкл), 12 % (0,7 кл. / мкл). В динамике, по данным аллергопанели выявлена сенсibilизация к пыльце березы, дуба, домашней пыли, шерсти животных. В течение нескольких лет родители отмечали у ребенка эпизоды заложенности носа в весенне-зимний период.

Со слов матери, в 2022 г. отмечались эпизоды бронхообструкции без проявлений ОРВИ. В марте 2023 г. ребенок получал стационарное лечение, установлен диагноз бронхиальная астма смешанной формы, легкого течения, полиноз.

Для исключения муковисцидоза ребенку проведена потовая проба на аппарате *Nanoduct*, получен нормальный результат 39 ммоль / л, поток пота — 4,5 г / м².

Бактериологическое исследование мазка из зева: *S. aureus* — 2 КОЕ, отделяемого из носа: *S. aureus* — 10³.

По результатам ЭхоКГ полости сердца не увеличены, клапанный аппарат не изменен, фракция выброса — 65 %.

Диагностировано повышение С-реактивного белка (8, 95 мг / л (норма — 0–5 мг / л)).

Общий IgE — 414 МЕ / мл (норма — 155 МЕ / мл).

Данные фиброларингоскопии (2023): слизистая носа розовая, в носовой полости обнаружена скудная слизь. В носоглотке отмечена гипертрофия аденоидов 2-й степени. Выявлены гиперемия и отечность межчерпаловидной области. Голосовые и вестибулярные складки без изменений.

Заключение: аденоиды 2-й степени, умеренные признаки гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР).

При рентгенологическом исследовании глотки и пищевода с контрастом выявлена недостаточность кардии и гастроэзофагеальный рефлюкс 3-й степени.

Осмотр в возрасте 7 лет:

- оценка по шкале PICADAR — 7 баллов;
- рост — 126 см;
- масса тела — 26 кг;
- ИМТ — 16,6 кг / м².

Состояние оценивается как средней степени тяжести. Обнаружена незначительная заложенность носа. Деформаций ногтевых пластинок и ногтевых фаланг кистей и стоп не выявлено. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы отсутствуют. Во время осмотра отмечался влажный кашель. Спирометрическое исследование (2023) провести не удалось из-за отсутствия комплаенса с ребенком.

Результаты семейной диагностики первичной цилиарной дискинезии

Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру выявлены варианты нуклеотидной последовательности *DNAAF11*(NM_012472.6):c.436G>C p.(Asp146His) и *DNAAF11*(NM_012472.6):c.1011A>G p.(Gln337=) у членов семьи (рис. 2).

У пациентки обнаружен патогенный вариант c.436G>C в гомозиготном состоянии. У сына выявлены патогенный вариант c.436G>C и ранее не описанный вариант неясного клинического значения c.1011A>G в компаунд-гетерозиготном состоянии. У отца выявлен вариант c.1011A>G в гетерозиготном состоянии (рис. 3).

При световой микроскопии визуального движения реснитчатого эпителия у пациентки не зарегистрировано, а у ее сына отмечалось нормальное биение ресничек. При использовании программы [9] в нативном препарате и в ALI-культуре полученная частота биения ресничек у пациентки была ниже таковой в группе контроля, что указывало на дискинезию (табл. 3).

По данным трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) у пациентки с СЗК выявлено тотальное отсутствие внутренних и наружных динеиновых ручек, что соответствует дефекту 1-го класса [10], у сына — только отсутствие внутренних динеиновых ручек (см. табл. 3).

Проведено иммунофлуоресцентное исследование ресничек пациентки, ее сына и здорового донора (положительный контроль), полученных методом ALI-культивирования, с использованием маркера реснитчатых клеток (β-тубулин) и маркеров белков наружных динеиновых ручек (DNAI1 и DNAH5). Всеми ALI-культурами показано положительное окрашивание на β-тубулин, что свидетельствует об успешной дифференцировке клеток назального эпителия в реснитчатые клетки (рис. 4). Согласно данным литературы, локализация как DNAI1, так и DNAH5 в реснитчатых клетках должна соответствовать локализации структурного маркера ресничек (в данном случае — β-тубулина) и наблюдаться непосредственно в ресничках (см. рис. 4Е) [11, 12]. При окрашивании на белок наружных динеиновых ручек DNAI1 в реснитчатых клетках пациентки вы-

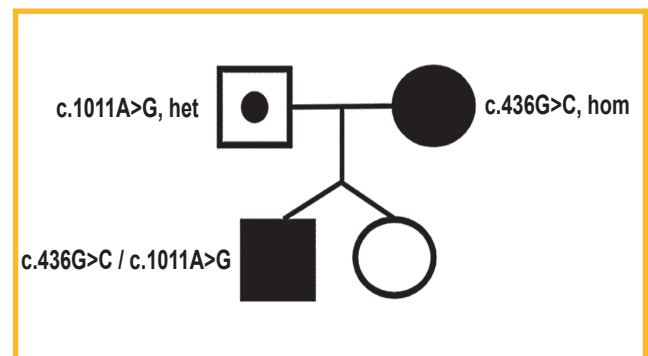


Рис. 2. Родословная семьи
Figure 2. Pedigree of the family

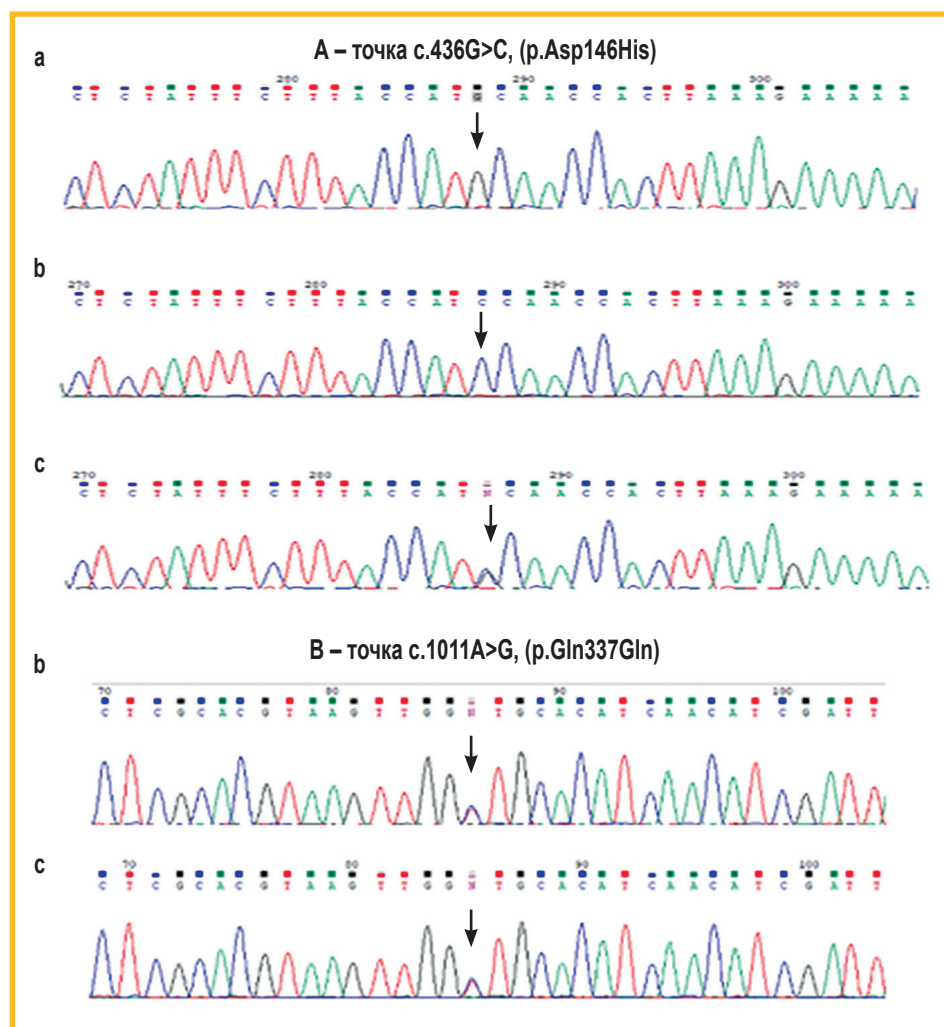


Рис. 3. Хроматограмма по методу Сэнгера: результаты валидации после полноэкзомного секвенирования для семейной линии. Стрелками обозначены позиции выявленных вариантов. А – точка с.436G>C; В – точка с.1011A>G

Примечание: а – мать; б – отец; с – сын.

Figure 3. Chromatogram obtained using the Sanger sequencing method: showing validation results after whole-exome sequencing for the family pedigree. Arrows indicate the positions of identified variants. Panel A – c.436G>C; panel B – c.1011A>G.

Note: a, mother; b, father; c, son.

Результаты трансмиссионной электронной микроскопии и частоты биения реснитчатого эпителия при проведении высокоскоростного видеомикроскопического анализа назальных биоптатов реснитчатых клеток (Гц), полученных ex vivo и in vitro

Table 3
Results of transmission electron microscopy and ciliated epithelial beat frequency during high-speed video microscopic analysis of nasal ciliated cell biopsies (Hz) obtained ex vivo and in vitro

Показатель	Контроль	Пациентка	Ребенок
Заключение ТЭМ	Нормальная структура аксономы реснитчатого эпителия	Тотальное отсутствие внутренних динеиновых ручек	В аксономе ресничек не определяются внутренние динеиновые ручки
			
Биение ex vivo (Гц)	7,3 ± 2,1	1,1 ± 0,6	5,3 ± 0,8
Биение in vitro (Гц)	8,6 ± 2,47	1,5 ± 0,4	6,1 ± 1,4

Примечание: ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия.

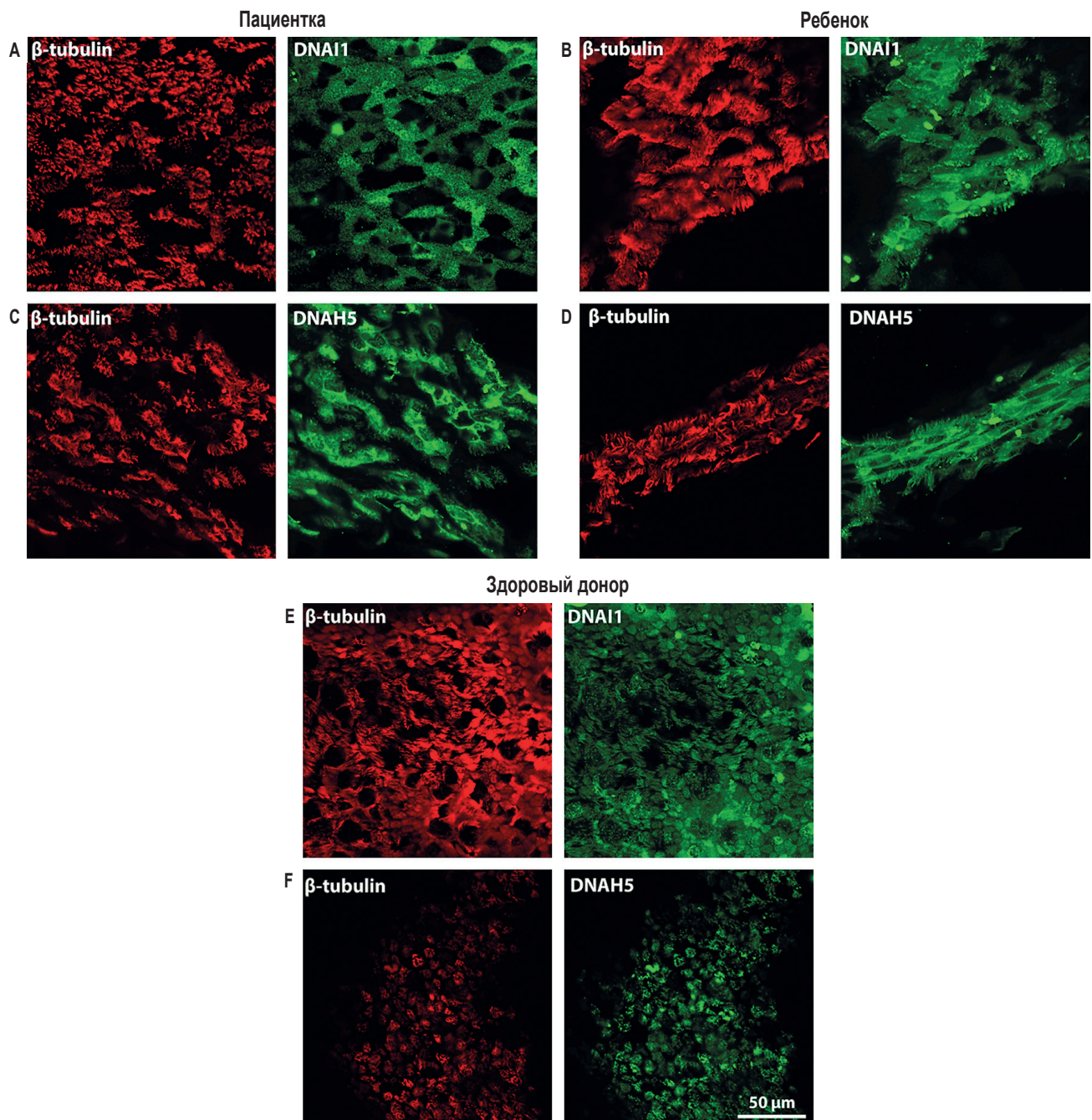


Рис. 4. Флуоресцентные изображения ресничек в ALI-культурах пациентки, ее сына и здорового донора на 24-й день цилиогенеза *in vitro*, окрашенные на маркер ресниччатых клеток (β -тубулин) и маркеры наружных динеиновых ручек (DNAI1 и DNAH5). Шкала 50 мкм [12]

Figure 4. Fluorescent images of cilia in ALI-cultures of the patient, patient's son and healthy donor on the 24-th day of ciliogenesis *in vitro* stained to identify the marker of ciliary cells (β -tubulin) and markers of outer dynein arms (DNAI1 and DNAH5). Scale bar, 50 μ m [12]

явлена цитоплазматическая локализация белка, что не соответствует его нормальному расположению (см. рис. 4A). В то же время в клетках сына пациентки наблюдались небольшие участки с правильной локализацией DNAI1, однако также присутствовали области с цитоплазматическим расположением белка (см. рис. 4B). При окраске на белок DNAH5 в клетках как самой пациентки, так и ее сына показано положительное окрашивание в ресничках (см. рис. 4C, D). Однако в клетках пациентки участков с правильной локализацией маркера было меньше по сравнению с клетками сына. Обнаруженные различия в окраске

белков наружных динеиновых ручек между ALI-культурами клеток пациентки и ее сына могут быть обусловлены различиями в патогенных вариантах гена *DNAAF11*. Поскольку продукт гена *DNAAF11*, как и исследуемые маркеры (DNAI1 и DNAH5), играет важную роль в правильной сборке и функционировании наружных динеиновых ручек, гомозиготный вариант с.436 G>C в гене *DNAAF11* приводит к значительным изменениям в локализации белков DNAI1 и DNAH5, тогда как компунд-гетерозиготный вариант с.436G>C/с.1011A>G оказывает на них менее выраженное влияние.

Обсуждение

Проанализирован семейный случай ПЦД с поздней диагностикой (у матери — в 38 лет, у сына — в 7 лет). Учитывая наличие СЗК, у пациентки с постоянным кашлем с обильной мокротой и бронхоэктазами не был установлен диагноз ПЦД до возраста 38 лет. У ее сына изначально была диагностирована бронхиальная астма, а диагноз ПЦД не был заподозрен.

Во время сбора анамнеза о здоровье детей мать отметила, что ее сын болеет значительно чаще, чем дочь, после чего ребенок был приглашен на консультацию и комплексное обследование. Таким образом, диагноз ПЦД был подтвержден у ребенка только в 7-летнем возрасте после проведения ТЭМ, молекулярно-генетического исследования и сегрегационного анализа.

У пациентки наблюдается тяжелое течение заболевания, характеризующееся развитием бронхоэктазов, гнойного эндобронхита с быстрым и значительным снижением функции легких, полипов носа и хроническим высевом *P. aeruginosa*. Результаты анализа полученных данных свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимой терапии: муколитические средства, включающие сиропы лекарственных средств, разжижающих и стимулирующих секрецию, активирующих мукоцилиарный клиренс, которые получала пациентка, не являются препаратами выбора при ПЦД [3, 14]. Кроме того, антибактериальная терапия проводилась всего в течение 7 дней вместо рекомендуемых 14, что способствует повышению резистентности бактерий. Не проводился регулярный мониторинг микробиологического статуса респираторного тракта. При ухудшении состояния пациентка не получала адекватную внутривенную антибактериальную терапию и супрессивную ингаляционную антибактериальную терапию хронической синегнойной инфекции, в течение 1 года отмечены частые обострения заболевания, при которых противовоспалительной терапии пациентка не получала [3, 15].

Данный пример подчеркивает необходимость своевременной диагностики и комплексного подхода к лечению пациентов с ПЦД и сопутствующими осложнениями, что может значительно повлиять на качество их жизни и прогноз заболевания.

Данные исследований российской популяции свидетельствуют о поздней диагностике ПЦД в стране: у детей — в возрасте $6,6 \pm 4,8$ года, а у взрослых — $27,9 \pm 13,8$ года, что свидетельствует об отсутствии достаточных знаний у врачей о данном заболевании.

В данном исследовании представлен клинический и генетический анализ семейного случая ПЦД, связанной с мутациями в гене *DNAAF11* [7, 16]. *E. Kott et al.* показано, что транспозиция внутренних органов подтверждает ключевую роль гена *DNAAF11* в эмбриональных узловых ресничках и встречается в 50 % случаев при выявлении мутаций в данном гене. При исследовании нативного DNAAF11 в эпителиальных клетках дыхательных путей показано, что в норме он локализуется в цитоплазме реснитчатых клеток, по результатам ТЭМ диагностируется отсутствие вну-

тренних и / или внешних динеиновых ручек [5]. Эти данные согласуются с результатами, полученными у пациентки с СЗК, — тотальным отсутствием динеиновых ручек, а у ее сына — с отсутствием внутренних ручек.

В частности, выявленная мутация, такая как с.436G>C, является миссенс-мутацией, вызывающей нарушение функции белка DNAAF11 за счет изменений его конформации, которая связана с тяжелым фенотипом [5, 6].

Отсутствие отитов и снижения слуха у пациентов с мутациями в *DNAAF11* также подтверждается данными литературы [7], что свидетельствует о специфической фенотипической картине при генетических нарушениях в данном гене.

Важно отметить, что у ребенка диагностика оказалась более сложной по причине отсутствия СЗК и других характерных симптомов, таких как отиты или снижение слуха, что свидетельствует о вариабельности клинической картины при мутациях в гене *DNAAF11*.

На примере семейного случая ПЦД продемонстрированы сложности диагностики ПЦД, а также подчеркнута необходимость проведения дифференциальной диагностики и обследования родственников пациентов.

В современном мире, в т. ч. в России, используются различные диагностические методы, которые позволяют повысить точность диагностики этого заболевания. В настоящее время в России имеется возможность диагностики ПЦД на основе международных рекомендаций. На семейном примере продемонстрировано использование всех существующих диагностических подходов в отношении ПЦД, реализованное на базе ФГБНУ «МГНЦ». Диагностический поиск у пациентов, при котором требуется междисциплинарное взаимодействие специалистов, должен быть системным и включать в себя несколько этапов, начиная с клинического обследования и заканчивая инструментальными и лабораторными методами, в первую очередь генетическими.

Заключение

Представленные клинические наблюдения иллюстрируют трудности верификации диагноза и интерпретации полученных результатов у ребенка и его матери, а также низкую информированность специалистов о ПЦД. Важным аспектом является недостаточное внимание к клиническим проявлениям ПЦД на разных этапах оказания медицинской помощи, что особенно актуально при поздней диагностике наследственных заболеваний легких. Это зачастую приводит к тому, что заболевание выявляется при формировании осложнений и необратимого снижения ФВД.

В статье описаны различные современные методы диагностики ПЦД, которые позволили расширить знания о спектре вариантов в гене *DNAAF11*, связанных с дефектами динеиновых ручек реснитчатого эпителия, в виде впервые описанного варианта с.1011A>G.

Литература

- Lucas J.S., Burgess A., Mitchison H.M. et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99 (9): 850–856. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304831.
- Ardura-Garcia C., Goutaki M., Carr S.B. et al. Registries and collaborative studies for primary ciliary dyskinesia in Europe. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00005–2020. DOI: 10.1183/23120541.00005-2020.
- Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
- Keicho N., Morimoto K., Hijikata M. The challenge of diagnosing primary ciliary dyskinesia: a commentary on various causative genes and their pathogenic variants. *J. Hum. Genet.* 2023; 68 (8): 571–575. DOI: 10.1038/s10038-023-01166-w.
- Kott E., Duquesnoy P., Copin B. et al. Loss-of-function mutations in LRRC6, a gene essential for proper axonemal assembly of inner and outer dynein arms, cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91 (5): 958–964. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.003.
- Serluca F.C., Xu B., Okabe N. et al. Mutations in zebrafish leucine-rich repeat-containing six-like affect cilia motility and result in pronephric cysts, but have variable effects on left-right patterning. *Development.* 2009; 136 (10): 1621–131. DOI: 10.1242/dev.020735.
- Кондратьева Е.И., Киян Т.А., Брагина Е.Е. и др. Поздняя верификация первичной цилиарной дискинезии и новые возможности диагностики. *Пульмонология.* 2025. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4585.
- Praveen K., Davis E.E., Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. *F1000Prime Rep.* 2015; 7: 36. DOI: 10.12703/P7-36.
- Киян Т.А., Смирнихина С.А., Демченко А.Г. и др. Новая компьютерная программа автоматизированного анализа движения цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2024; 34 (2): 184–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193.
- Shoemark A., Boon M., Brochhausen C. et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1900725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2019.
- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А. и др. Сравнительная характеристика пациентов с первичной цилиарной дискинезией с наличием или без синдрома Картагенера. *Пульмонология.* 2024; 34 (2): 194–205. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205.
- Демченко А.Г., Смирнихина С.А. Культуры реснитчатых клеток для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215.
- Demchenko A.G., Kyian T.A., Kondratyeva E.I. et al. CFAP300 Loss-of-function mutations with primary ciliary dyskinesia: evidence from ex vivo and ALI cultures. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (15): 7655. DOI: 10.3390/ijms26157655.
- 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.
- Kobbernagel H.E., Buchvald F.F., Haarman E.G. et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 493–505. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8.
- Fassad M.R., Shoemark A., le Borgne P. et al. C11orf70 mutations disrupting the intraflagellar transport-dependent assembly of multiple axonemal dyneins cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 102 (5): 956–972. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.03.024.

Поступила: 01.09.25
Принята к печати: 16.11.25

References

- Lucas J.S., Burgess A., Mitchison H.M. et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99 (9): 850–856. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304831.
- Ardura-Garcia C., Goutaki M., Carr S.B. et al. Registries and collaborative studies for primary ciliary dyskinesia in Europe. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00005–2020. DOI: 10.1183/23120541.00005-2020.
- Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2017 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
- Keicho N., Morimoto K., Hijikata M. The challenge of diagnosing primary ciliary dyskinesia: a commentary on various causative genes and their pathogenic variants. *J. Hum. Genet.* 2023; 68 (8): 571–575. DOI: 10.1038/s10038-023-01166-w.
- Kott E., Duquesnoy P., Copin B. et al. Loss-of-function mutations in LRRC6, a gene essential for proper axonemal assembly of inner and outer dynein arms, cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91 (5): 958–964. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.003.
- Serluca F.C., Xu B., Okabe N. et al. Mutations in zebrafish leucine-rich repeat-containing six-like affect cilia motility and result in pronephric cysts, but have variable effects on left-right patterning. *Development.* 2009; 136 (10): 1621–131. DOI: 10.1242/dev.020735.
- Kondratyeva E.I., Kyian T.A., Bragina E.E. et al. [Late verification of primary ciliary dyskinesia and new diagnostic possibilities]. *Pul'monologiya.* 2025. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4585 (in Russian).
- Praveen K., Davis E.E., Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. *F1000Prime Rep.* 2015; 7: 36. DOI: 10.12703/P7-36.
- Kyian T.A., Smirnikhina S.A., Demchenko A.G. et al. [A new software for automated analysis of respiratory tract ciliary epithelium movement for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pulmonologiya.* 2024; 34 (2): 184–193. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-193 (in Russian).
- Shoemark A., Boon M., Brochhausen C. et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 1900725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2019.
- Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Kyian T.A. et al. [Comparative characteristics of patients with primary ciliary dyskinesia with or without Kartagener's syndrome]. *Pul'monologiya.* 2024; 34 (2): 194–205. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-2-194-205 (in Russian).
- Demchenko A.G., Smirnikhina S.A. [Ciliated cell cultures for diagnosis of primary ciliary dyskinesia]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (2): 210–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215 (in Russian).
- Demchenko A.G., Kyian T.A., Kondratyeva E.I. et al. CFAP300 Loss-of-function mutations with primary ciliary dyskinesia: evidence from ex vivo and ALI cultures. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (15): 7655. DOI: 10.3390/ijms26157655.
- 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).
- Kobbernagel H.E., Buchvald F.F., Haarman E.G. et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 493–505. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8.
- Fassad M.R., Shoemark A., le Borgne P. et al. C11orf70 mutations disrupting the intraflagellar transport-dependent assembly of multiple axonemal dyneins cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2018; 102 (5): 956–972. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.03.024.

Received: September 01, 2025
Accepted for publication: November 16, 2025

Информация об авторах / Authors Information

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>)

Демченко Анна Григорьевна — научный сотрудник лаборатории редактирования генома Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-35-79; e-mail: demchenkoann@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-7627>)

Anna G. Demchenko, Researcher, Genome Editing Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-35-79; e-mail: demchenkoann@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-7627>)

Смирнихина Светлана Анатольевна — к. м. н., доцент, заведующая лабораторией редактирования генома Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 324-35-79; e-mail: smirnikhinas@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>)

Svetlana A. Smirnikhina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Laboratory of Genome Editing, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 324-35-79; e-mail: smirnikhinas@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>)

Брагина Елизавета Ефимовна — д. б. н., 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; 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; 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, Senior Researcher, Department of Electron Microscopy, A.N.Belozersky Institute of Physical and Chemical Biology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Rus-

sian Federation; 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; tel.: (495) 939-53-59; e-mail: bragor@mail.ru (SPIN-code: 7469-0750; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>)

Лютник Екатерина Евгеньевна — младший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: lotnik@mail.ru (ORCID <https://orcid.org/0009-0006-0132-106X>)

Ekaterina E. Lotnik, Junior Researcher DNA Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: lotnik@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0132-106X>)

Щагина Ольга Анатольевна — д. м. н., заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, доцент кафедры молекулярной генетики и биоинформатики 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; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: schagina@med-gen.ru (Web of Science Researcher ID: W-4835-2018; Scopus ID: 25422833100; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

Ol'ga A. Shchagina, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics No.1, Leading Researcher, Laboratory of DNA Diagnostics, Associate Professor, Department of Molecular Genetics and Bioinformatics, 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; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: schagina@med-gen.ru (Web of Science Researcher ID: W-4835-2018; Scopus ID: 25422833100; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>)

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заместитель директора Центра муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; 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; тел.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-код: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondratyeva, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow region "Research Clinical Institute of Childhood", Healthcare Ministry of Moscow Region; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Diseases of the Respiratory System, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Centre for Medical Genetics", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 324-20-24; e-mail: elenafpk@mail.ru (SPIN-code: 9535-9331; Scopus ID: 35196167800; Web of Science Researcher ID: ABB-9783-2021; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Участие авторов

Киян Т.А. — консультация пациентов, написание текста статьи
Демченко А.Г. — проведение ALI-культивирования, флуоресцентные окрашивание реснитчатых клеток, написание текста статьи
Смирнихина С.А. — методика проведения культивирования, проверка финального варианта текста
Брагина Е.Е. — проведение трансмиссионной электронной микроскопии
Лютник Е.Е. — проведение и описание сегрегационного анализа
Щагина О.А. — анализ молекулярно-генетического исследование
Кондратьева Е.И. — концепция и дизайн исследования
 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

Kyian T.A. — consultation of patients, writing the text of the article
Demchenko A.G. — ALI cell culture, fluorescent staining of ciliated cells, writing the text of the article
Smirnikhina S.A. — the method of cultivation, checking the final version of the text
Bragina E. E. — carrying out transmission electron microscopy
Lotnik E.E. — conducting and describing segregation analysis
Shchagina O.A. — analysis of molecular genetic research
Kondratyeva E.I. — concept and design of the study
 All authors have made a significant contribution 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.