

Редкая мутация гена *CCNO* у пациента с первичной цилиарной дискинезией

А.Е. Богорад, С.Э. Дьякова, Ю.Л. Мизерницкий, Л.В. Соколова, П.П. Захаров, И.Е. Зорина, М.В. Костюченко, П.А. Шатоха

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

Rare mutation of the *CCNO* gene in patients with primary ciliary dyskinesia

A.E. Bogorad, S.E. Dyakova, Yu.L. Mizernitskiy, L.V. Sokolova, P.P. Zakharov, I.E. Zorina, M.V. Kostyuchenko, P.A. Shatokha

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Первичная цилиарная дискинезия — редкая генетически детерминированная патология, приводящая к развитию хронического воспалительного поражения респираторной системы у детей, нарушению фертильной функции у больных старшего возраста. Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования с выраженной генетической гетерогенностью. Представлено клиническое наблюдение пациента — носителя редкой мутации, описаны особенности данного случая.

Ключевые слова: дети, реснички, первичная цилиарная дискинезия, бронхоэктазы, хронический бронхит, хронический синусит, мутации.

Для цитирования: Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е., Костюченко М.В., Шатоха П.А. Редкая мутация гена *CCNO* у пациента с первичной цилиарной дискинезией. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 83–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-83-87

Primary ciliary dyskinesia is a rare genetically determined pathology leading to the development of chronic inflammatory lesions of the respiratory system in children, impaired fertile function in older patients. The disease is characterized by an autosomal recessive mode of inheritance with marked genetic heterogeneity. The article describes clinical observation of a patient — carrier of a rare mutation and describes the features of this case.

Key words: children, cilia, primary ciliary dyskinesia, bronchiectasis, chronic bronchitis, chronic sinusitis, mutations.

For citation: Bogorad A.E., Dyakova S.E., Mizernitskiy Yu.L., Sokolova L.V., Zakharov P.P., Zorina I.E., Kostyuchenko M.V., Shatokha P.A. Rare mutation of the *CCNO* gene in patients with primary ciliary dyskinesia. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63:(6): 83–87 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-83-87

Первичная цилиарная дискинезия — редкое наследственное заболевание, встречающееся с частотой 1:15 000–1:30 000 живорожденных [1]. В его основе лежит генетически детерминированный дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики

сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпандимы желудочков мозга и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Заболевание характеризуется поражением всех отделов дыхательных путей с формированием хронического воспалительного процесса, нарушением фертильности у пациентов взрослого возраста (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Приблизительно у 50% пациентов с первичной цилиарной дискинезией отмечается обратное расположение внутренних органов либо изолированная дэкстракардия (синдром Картагенера); нередко имеют место различные варианты гетеротаксии [2]. Как генетически детерминированная патология, заболевание характеризуется выраженной генетической гетерогенностью: наряду с распространенными мутациями у пациентов выявляются и более редкие генетические дефекты.

Несмотря на яркую клиническую картину, патология остается недостаточно известной широкому кругу педиатров, что затрудняет ее своевременную диагностику и приводит к необоснованным хирургическим вмешательствам. В наибольшей степени это касается первичной цилиарной дискинезии без обратного расположения внутренних органов.

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Богорад Анна Евсеевна — к.м.н., врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Дьякова Светлана Эвальдовна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718
Костюченко Маргарита Васильевна — к.м.н., вед. научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Соколова Людмила Вильевна — к.м.н., зав. отделением пульмонологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Зорина Ирина Евгеньевна — врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Захаров Петр Петрович — к.м.н., врач отделения пульмонологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
Шатоха Полина Александровна — научн. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

В качестве иллюстрации приводим историю болезни наблюдавшегося нами пациента.

Ребенок М., постоянно проживающий в высокогорном дагестанском селе, поступил в нашу клинику впервые в возрасте 14 лет.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, пневмонии у матери, от первых своевременных родов. Масса тела при рождении 3600 г, длина 56 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Закричал сразу, грудное вскармливание получал до 9 мес жизни.

Родители не состоят в кровном родстве; у троюродной сестры по отцовской линии ранее был установлен диагноз первичной цилиарной дискинезии (рис 1).

Уже в родильном доме отмечалась стойкая заложенность носа, постоянный кашель появился с пятимесячного возраста. Ребенок неоднократно лечился в стационаре по месту жительства по поводу обструктивного бронхита, среднего отита. Впервые в возрасте 4 лет находился на обследовании с подозрением на врожденный порок развития легких, по данным бронхоскопии был выявлен левосторонний гнойный эндобронхит и правосторонний катаральный эндобронхит, при бронхографии — мешотчатые бронхоэктазы в нижней доле слева и в средней доле справа. В 5 лет по месту жительства была проведена резекция нижней доли легкого слева, а в 6 лет — резекция средней доли справа. Тем не менее значимой положительной динамики не отмечалось: сохранялся постоянный влажный кашель с гнойной мокротой, с 11 лет присоединилась одышка при незначительной физической нагрузке, прогрессирующее снижение слуха, сохранялось стойкое затруднение носового дыхания. В последующем 2–3 раза в год лечился в стационарных условиях с диагнозом: пневмония, бронхит, помимо этого, при обострениях 3–4 раза в год амбулаторно получал антибиотики.

При поступлении в нашу клинику состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Жалобы на постоянный кашель с гнойной мокротой, одышку при небольшой физической нагрузке, стойкую заложенность носа, снижение слуха, частые обострения заболевания в виде лихорадки, усиления кашля, нарастания одышки. Мальчик астеничного телосложения, пониженного питания (рост 151 см — 25-й центиль), масса 38 кг (ниже 3-го центиля). При осмотре определялась деформация пальцев по типу «барабанных палочек», ногтей по типу «часовых стекол». Носовое дыхание значительно затруднено, отделяемое гнойно-слизистое. Грудная клетка уплощена в передне-заднем направлении; воронкообразно деформирована. Смешанная одышка в покое; частота дыхания 23–26 в минуту. Кашель грубый, малопродуктивный, с гнойно-слизистой мокротой. Над легкими перкуторно в верхних отделах отмечался тимпанит, в нижних отделах — приглушение перкуторного звука; выслушивались рас-

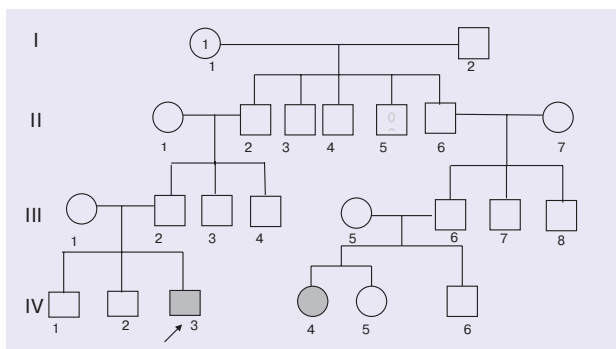


Рис. 1. Фрагмент родословной пациента М., 14 лет.

IV-3, IV-4 — первичная цилиарная дискинезия.

Fig. 1. Fragment of the pedigree of the patient M., 14 y. IV-3, IV-4 — primary ciliary dyskinesia.

сеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы, преимущественно в нижних отделах. Границы относительной сердечной тупости сужены, смещены влево. Тоны сердца звучные, ритмичные, тахикардия (частота сердечных сокращений 116 уд в минуту), акцент второго тона над легочной артерией.

По данным оценки параметров внешнего дыхания — жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 45%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 41%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) 44%, остаточный объем легких (ООЛ) 292% — имелись резко выраженные смешанные нарушения с признаками значительной неравномерности вентиляции. Обращало на себя внимание резкое снижение уровня назальной фракции выдыхаемого оксида азота: $nNO=23,9$ ppb (норма=100 1000 ppb).

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетке имелись признаки перенесенных оперативных вмешательств, легочный рисунок деформирован, огрублен, правый корень расширен, уплотнен, Тень сердца смещена влево, дуга по левому контуру сглажена, верхушка за куполом диафрагмы, купол диафрагмы четкий, синус слева — запаян (рис. 2). На компьютерной томограмме органов грудной клетки объем левого легкого уменьшен, во всех оставшихся сегментах легких определяются множественные смешанные бронхоэктазы с наличием содержимого в просветах. Отмечается неравномерность пневматизации за счет клапанного механизма, умеренная редукция сосудистого русла в зонах с повышенной пневматизацией, в обоих легких — проявления диффузного бронхита, средостение смещено влево (рис. 3).

Рентгенография придаточных пазух носа выявила тотальное снижение пневматизации обеих гайморовых пазух. ЛОР-врачом диагностирован хронический риносинусит, двусторонняя кондуктивная тугоухость 2-й степени, что подтверждено данными тональной пороговой аудиометрии. При морфологическом исследовании мокроты лейкоциты до 35–50 в поле зрения, единичные эритроциты; при бактериологическом исследовании мокроты — рост *Streptococcus int.* 10⁶КоЕ, чувствителен к азитромицину, ванкомицину,

клиндамицину, левофлоксацину, линезолиду, пенициллину, цефепиму, цефотаксиму, цефтриаксон, эритромицину.

По данным пульсоксиметрии в покое имелись признаки умеренной гипоксемии (SaO_2 93%). Показатели клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза в пределах должных значений. Диаскинтест — отрицательный. Уровень хлоридов пота — 42 ммоль/л.

По результатам поднаркозной лечебно-диагностической бронхоскопии выявлены признаки двустороннего катарально-гнойного эндобронхита 1–2-й степени, состояние после резекции нижней доли левого и средней доли правого легкого.

При проведении морфометрического исследования щеточного биоптата слизистой оболочки полости носа с помощью фазово-контрастной микроскопии и оценки паттерна функциональной активности реснитчатого эпителия получены следующие результаты: при 100-кратном увеличении активно движущиеся реснички выявлены не были, при 400-кратном увеличении найдены только три клетки с подвижными ресничками; в целом процент клеток с подвижными ресничками составлял менее 0,5% (в норме 90%); характер движения ресничек хаотичный (в норме — ундулирующий); частота движения ресничек 4,0–4,5 Гц (норма 6,5–8,0 Гц); интенсивность их движения — 1 балл (при норме более 3,5 балла); в 99,5% биоптатов реснички в краевых зонах и на поверхности эпителия не дифференцировались. Аналогичные изменения выявлены и при исследовании щеточного биоптата слизистой оболочки бронхов: полноценной двигательной активности не наблюдалось



Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки пациента М, 14 лет; прямая проекция.

Состояние после резекции нижней доли слева, средней доли справа; корень справа расширен, уплотнен, легочный рисунок деформирован. Тень сердца смещена влево, дуга по левому контуру сглажена, верхушка за куполом диафрагмы, купол диафрагмы четкий, синус слева — запаян.

Fig. 2. Chest X-ray of the patient M, 14 y, frontal position.

The condition after left lower and right middle lobes resection. Radix pulmonis of the right lung is enlarged, compacted; irregular bronchovascular markings with deformation.; the cardiac shadow is shifted to the left, the left sinus is blocked.

ни в одном из исследованных образцов (исследования проводила науч. сотр. лаборатории общей патологии НИКИ педиатрии Е.А. Ружицкая).

Таким образом, на основании данных анамнеза, характера течения заболевания и результатов общего и специального обследования поставлен диагноз: первичная цилиарная дискинезия (Q 32.4): хронический бронхит; состояние после резекции нижней доли левого и средней доли правого легкого; дыхательная недостаточность II степени; хронический риносинусит; двусторонняя кондуктивная тугоухость II степени.

В отделении ребенку проводилась антибактериальная терапия с учетом чувствительности флоры, кинезитерапия (массаж грудной клетки + дренаж), ингаляционная терапия (бронхолитики и отхаркивающие средства).

При выписке даны рекомендации: наблюдение педиатра, пульмонолога, ЛОР-врача по месту жительства; терапия в период обострений заболевания с включением антибактериальных препаратов широкого спектра действия, отхаркивающих и муколитических средств; бронхолитическая терапия, по показаниям — лечебная бронхоскопия. Рекомендована профилактическая вакцинация Пневмо-23 и ежегодно предсезонно — против гриппа. Обязательно регулярное проведение ЛФК, дыхательной гимнастики, массажа грудной клетки, постурального дренажа, рекомендовано ежегодное санаторное лечение.

На фоне выполнения рекомендаций в состоянии пациента за время последующего наблюдения отмечена отчетливая положительная динамика: уменьшилась одышка, значительно снизилась частота

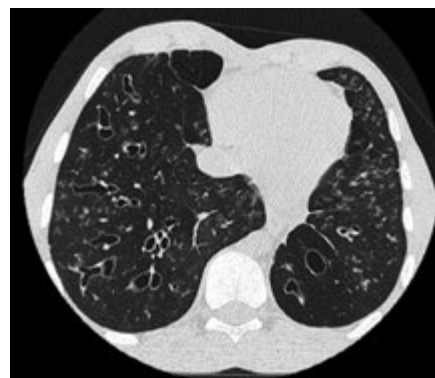


Рис. 3. Компьютерная томограмма грудной клетки пациента М, 14 лет; прямая проекция.

Состояние после резекции нижней доли слева, уменьшение объема левого легкого, легочный рисунок левого легкого деформирован, огрублен, воздушные буллы в прикорневых отделах с обеих сторон, множественные смешанные бронхоэктазы с наличием содержимого в просветах, признаки бронхита.

Fig. 3. Computed tomogram of the chest of patient M, 14 y.

The condition after left lower lobe resection, reduction in the volume of the left lung, the pulmonary pattern of the left lung is deformed, roughened, air bullae in the root regions on both sides, multiple mixed bronchiectasis with the presence of contents in the lumens, signs of bronchitis.

и тяжесть обострений хронического бронхита и риносинусита, которые стало возможно лечить амбулаторно, улучшился слух. Ребенок смог возобновить обучение в школе, стал справляться с небольшими регулярными физическими нагрузками.

Клиническое улучшение состояния сопровождалось постепенным улучшением легочной функции. При повторной госпитализации в возрасте 17 лет: ЖЕЛ – 70%, ФЖЕЛ – 72%, однако сохранялись выраженные признаки обструктивных нарушений: ОФВ₁ – 59%, ООЛ – 190%. Помимо этого, в динамике стойко сниженным был уровень назального оксида азота (42 ppb), что характерно для данной патологии. Рентгенологически в динамике также сохранялись признаки обструктивного синдрома и деформирующего бронхита.

С учетом наследственного характера и наличия повторных случаев заболевания в семье пациенту проведено полное секвенирование экзона с целью поиска ассоциированной с заболеванием мутации (лаборатория «Геномед»). По результатам проведенного исследования у ребенка выявлена гомозиготная мутация в 1-м экзоне гена *CCNO* (chr5:54529099C>CGGGCA, rs753409639, rs587777498), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 85-го кодона (p.Gly85fs, NM_021147.4).

Таким образом, заключительный клинический диагноз пациента: Q 32.4 Первичная цилиарная дискинезия, тип 29 (OMIM: 615872): хронический бронхит; состояние после резекции нижней доли левого легкого и средней доли правого легкого; дыхательная недостаточность 1–2-й степени; хронический риносинусит; двусторонняя кондуктивная тугоухость I степени.

Обсуждение

Первичная цилиарная дискинезия относится к группе цилиопатий – болезней, в основе которых лежит генетически детерминированный дефект строения ресничек [3, 4]. Клетки, имеющие двигательные реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма: реснички участвуют в мукоцилиарном клиренсе, движении гамет, перемещении спинно-мозговой жидкости, формировании левосторонней асимметрии органов у млекопитающих. Двигательная ресничка представляет собой высоко-организованную органеллу, основной функциональной единицей которой является аксонема, состоящая из центральной пары микротрубочек, соединенных центральным мостиком, и 9 периферических пар (9+2). Пары (дублеты) микротрубочек связаны между собой нексинными связками, внутренними и наружными динеиновыми ручками, а с центральной парой – радиальными спицами. Сложная морфология подразумевает большое разнообразие структурных нарушений, способных приводить либо к нарушению движения, либо к полной непо-

движности реснички.

Первичная цилиарная дискинезия характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования с выраженной генетической гетерогенностью. На портале OMIM (№ 244400) к настоящему времени указано более 30 генетических локусов, участвующих в реализации этого заболевания, осуществляющих контроль структуры и функции различных компонентов аксонемы. Большинство известных мутаций относится к нонсенс-мутациям, мутациям со сдвигом рамки считывания, мутациям, нарушающим сайт сплайсинга; миссенс-мутации обнаруживаются существенно реже. Диагностически значимым считают выявление биаллельной гомозиготной или компаунд гетерозиготной мутации. При этом мутации затрагивают 1 ген; дигенные мутации при первичной цилиарной дискинезии не описаны. Наиболее часто, от 15 до 60% случаев заболевания, обнаруживаются мутации в генах, контролирующей основной белок аксонемы – динеин, входящий в состав наружных и внутренних динеиновых ручек, обеспечивающих процесс движения реснички; полное или частичное их отсутствие приводит к значительному снижению двигательной функции или полной неподвижности реснички [5]. По мнению S. Davis и соавт., заболевание у пациентов, имеющих биаллельный патогенный вариант в генах, ассоциированных с дезорганизацией микротрубочек в сочетании с дефектом внутренних динеиновых ручек, протекает с более значимым снижением легочной функции, более высокой частотой выявления бронхоэктазов и большим отставанием в физическом развитии, чем у пациентов, имеющих биаллельные мутации в генах, ассоциированных только с дефектом структуры динеиновых ручек.

Выявленная у наблюдаемого нами пациента мутация (chr5:54529099C>CGGGCA, rs753409639, rs587777498), расположенная в 1-м экзоне гена *CCNO* (циклин O) и приводящая к сдвигу рамки считывания, относится к редким мутациям, на долю которых приходится менее 1% всех случаев первичной цилиарной дискинезии. Эта мутация была впервые обнаружена в 2014 г. у пациентов с первичной цилиарной дискинезией без обратного расположения внутренних органов, тип 29 (OMIM №615872) в гомозиготной и компаунд-гетерозиготной форме [7]. Ген *CCNO* кодирует циклин O, экспрессируется в апикальной части цитоплазмы эпителиальных реснитчатых клеток. Мутация гена приводит к нарушению миграции и амплификации центриолей эпителиальных клеток, препятствуя образованию двигательных ресничек. J. Wallmeier и соавт. отметили у носителей данной мутации, наряду с классическим клиническим симптомокомплексом заболевания, значительное снижение общего количества клеток с ресничками, выраженное угнетение функциональной активности ресничек в сочетании с сохранением нормальной фертильности у взрослых. У представленного пациента,

имеющего нормальную латерализацию внутренних органов, при морфометрическом исследовании также выявлялось существенное снижение количества клеток, имеющих реснички, практически отсутствовала их двигательная активность.

Основной функцией ресничек респираторной системы является обеспечение активного очищения дыхательных путей. Нарушение мукоцилиарного клиренса приводит к развитию хронического воспалительного процесса, захватывающего все уровни респираторного тракта с ранней манифестацией симптомов. Первые проявления заболевания у наблюдаемого нами пациента были отмечены уже с периода новорожденности в виде персистирующего ринита. Позднее в воспалительный процесс были вовлечены и другие отделы респираторной системы с формированием хронического риносинусита, тугоухости, развитием хронического бронхита с ранним, к возрасту 4 лет, формированием бронхоэктазов. Частота и тяжесть обострений бронхолегочного процесса, наличие морфологических изменений в легких дважды послужили причиной хирургического вмешательства — сначала левосторонней, а затем — правосторонней лобэктомии, не приведшей к клиническому улучшению. К моменту первой госпитализации в нашу клинику в возрасте 14 лет, наряду с сохраняющимся постоянным продуктивным кашлем, затруднением носового дыхания, нарушением слуха, отмечалось отставание в физическом развитии, признаки

дыхательной недостаточности. Вместе с тем проведение регулярной консервативной терапии, улучшающей дренажную функцию легких, в течение 2 лет наблюдения после установления диагноза позволило добиться стабилизации процесса, некоторого улучшения легочной функции, повышения качества жизни пациента.

Заключение

Таким образом, первичная цилиарная дискинезия — редкая генетически детерминированная патология. Диагностика основана на сочетании характерных клинических симптомов с рядом специальных диагностических исследований, включающих генетические методы. В представленном случае редкая мутация была ассоциирована с тяжелым течением заболевания, ранним формированием бронхоэктазов, быстрым снижением легочной функции. Несмотря на характерную клиническую картину, позволяющую заподозрить патологию в самом раннем возрасте, заболевание было диагностировано с запозданием, что послужило дополнительным фактором прогрессирования воспалительных изменений в респираторной системе, привело к неоправданным хирургическим вмешательствам. Повышение осведомленности врачей по данной проблеме, внедрение в практику современного диагностического алгоритма будет способствовать своевременному распознаванию и адекватной терапии этого тяжелого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Afzelius B.A., Mossberg B., Bergstrom S.E. Immotile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia), including Kartagener syndrome. In: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, B. Childs, K.W. Kinzler, B. Vogelstein (eds). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; 4817–4827.
2. Розина Н.Н., Богорад А.Е., Захаров П.П. Первичная цилиарная дискинезия и синдром Картагенера. В кн.: Н.Н. Розина, Ю.Л. Мизерницкий. Орфанные заболевания легких у детей. М: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2015; 14–27. [Rozinova N.N., Bogorad A.E., Zakharov P.P. Primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome. In: N.N. Rozinova, Yu.L. Mizernickij. *Orphan pulmonary diseases in children* Moscow: ID “МЕДПРАКТИКА-М”, 2015; 14–27. (in Russ)]
3. Kuehni C.E., Lucas J.S. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of ERS Task Force report. *Breathe* 2017; 13(3): 166–178. DOI: 10.1183/20734735.008517
4. Damseh N., Quercia N., Rumman N., Dell S.D., Kim R.H. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *The Application of Clinical Genetics* 2017; 10: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S127129
5. Davis S.D., Ferkol T.W., Rosenfeld M., Lee H.-S., Dell S.D., Sagel S.D., Milla C., Zariwala M.A. et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 316–324. DOI: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
6. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D., Rosenfeld M., Olivier K.N. et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304
7. Wallmeier J., Al-Mutairi D.A., Chen C.T., Loges N.T., Pennekamp P., Menchen T., Ma L., Shamseldin H.E. et al. Mutations in *CCNO* result in congenital mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Genet* 2014; 46(6): 646–651. DOI: 10.1038/ng.2961

Поступила 10.10.2018

Received on 2018.10.10

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.