

# Эпилепсия и врожденный церебральный паралич: параллели между локализацией аномалий генома и клиническими проявлениями

П.Л. Соколов<sup>1</sup>, Н.В. Чебаненко<sup>2</sup>, Ю.А. Федотова<sup>2</sup>, Д.М. Медная<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119620 Москва, ул. Авиаторов, 38;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Наталья Владимировна Чебаненко [nataqwe@yandex.ru](mailto:nataqwe@yandex.ru); Павел Леонидович Соколов [psok.sci@gmail.com](mailto:psok.sci@gmail.com)

Прогресс в молекулярной генетике постепенно приводит к кардинальному пересмотру представлений о природе не только признанных генетически детерминированных заболеваний, но и тех, генетическая природа которых до недавнего времени лишь предполагалась. Все больше информации появляется о полигенных и/или мультифакториальных болезнях. П.Л. Соколовым и Н.В. Чебаненко в 2022 г. были предложены концепция нейротропного генома и классификация генов по «зонам их ответственности» – точкам приложения детерминантной активности. Постепенно накапливается объем материала о зависимости патологического фенотипа (клинических проявлений наследственного заболевания) от характера мутации и локализации ее на протяжении гена.

В настоящей статье на примере синдрома Вольфа–Хиршхорна рассмотрены варианты зависимости фенотипа (клинической картины) от локализации аномалии генома. Приведен случай из практики авторов с доминированием в клинической картине заболевания эпилепсии и церебрального паралича, проанализирован фенотип в соответствии с характером и локализацией выявленной генетической аномалии. Авторы высказывают предположение о зависимости между характером и локализацией аномалий генома и особенностями фенотипа заболевания.

**Ключевые слова:** эпилепсия, церебральный паралич, синдром Вольфа–Хиршхорна, делеция хромосомы 4p, *PIGG*, *CPLX1*, *CTBP1*, *LETM1*

**Для цитирования:** Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Федотова Ю.А., Медная Д.М. Эпилепсия и врожденный церебральный паралич: параллели между локализацией аномалий генома и клиническими проявлениями. Русский журнал детской неврологии 2024;19(1):48–53. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-48-53>

## Epilepsy and congenital cerebral palsy: Parallels between the location of genome anomalies and clinical manifestations

P.L. Sokolov<sup>1</sup>, N.V. Chebanenko<sup>2</sup>, Yu.A. Fedotova<sup>2</sup>, D.M. Mednaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky, Department of Healthcare of Moscow; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Natalya Vladimirovna Chebanenko [nataqwe@yandex.ru](mailto:nataqwe@yandex.ru); Pavel Leonidovich Sokolov [psok.sci@gmail.com](mailto:psok.sci@gmail.com)

Progress in molecular genetics is gradually leading to a radical revision of the understanding of the nature of not only recognized genetically determined diseases, but also those whose genetic nature has only been assumed. More and more information is emerging about polygenic and/or multifactorial diseases. The authors P.L. Sokolov and N.V. Chebanenko in 2022 proposed the concept of a neurotropic genome and the classification of genes, according to their “areas of responsibility” –

points of application of determinant activity. There is a growing number of scientific works on the dependence of the pathological phenotype on the nature of the mutation and its localization along the gene.

In this article, using the example of Wolf–Hirschhorn syndrome, variants of the dependence of the phenotype on the location of the genome abnormality are considered. A case of a disease from the authors' practice, in which epilepsy and cerebral palsy predominate, is presented; the phenotype is analyzed with the nature and location of the identified genetic anomaly. The authors make assumption about the connection between the nature and location of the genome anomaly and the characteristics of the phenotype.

**Keywords:** epilepsy, cerebral palsy, Wolf–Hirschhorn syndrome, deletion of chromosome 4p, *PIGG*, *CPLX1*, *CTBP1*, *LETM1*

**For citation:** Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Fedotova Yu.A., Mednaya D.M. Epilepsy and congenital cerebral palsy: Parallels between the location of genome anomalies and clinical manifestations. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(1):48–53. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-48-53>

Прогресс в молекулярной генетике постепенно приводит к кардинальному пересмотру представлений о природе не только признанных генетически детерминированных заболеваний, но и тех, генетическая природа которых до недавнего времени лишь предполагалась. Появляется все больше информации о полигенных и/или мультифакториальных болезнях. П.Л. Соколовым и Н.В. Чебаненко в 2022 г. были предложены концепция нейротропного генома и классификация генов по «зонам их ответственности» — точкам приложения детерминантной активности [4, 6]. Постепенно накапливается объем материала о зависимости патологического фенотипа (клинических проявлений наследственного заболевания), особенностей течения эпилепсии от характера мутации и локализации ее на протяжении гена [1, 5, 16].

Одним из наиболее распространенных заболеваний, привлечших пристальное внимание ученых в последние годы, является синдром Вольфа–Хиршхорна (СВХ) — редкая врожденная патология, характеризующаяся умственной отсталостью, судорогами, специфическими деформациями лица (внешний вид по типу «шлема греческого воина»), множественными врожденными аномалиями [20]. При этом практически каждый пациент с СВХ страдает судорожными приступами, дебютирующими в подавляющем большинстве случаев в первые 3 года жизни, чаще — на фоне лихорадки [3]. Отмечаются генерализованные тонико-клонические приступы, тонические спазмы, сложные фокальные приступы и клонические приступы. В половине случаев встречается эпилептический статус гемиклонических/генерализованных клонических или тонико-клонических приступов [3].

Описанный фенотип возникает чаще всего в результате терминальной делеции короткого плеча 4-й хромосомы. Размеры делеции и ассоциированная потеря конкретного генетического материала проявляются различным сочетанием и выраженностью указанных выше фенотипических проявлений, присущих СВХ [26].

Кроме частичной делеции, причиной развития синдрома могут быть сложные хромосомные пере-

стройки, такие как транслокации или кольцевые хромосомы. Несбалансированные транслокации могут возникать *de novo* или наследоваться от родителей со сбалансированной перестройкой.

Наиболее часто наблюдаемыми транслокациями являются:

- 1) включающие перегруппировку t(4p; 8p), но t(4p; 7p), t(4p; 11p), t(4p; 20q), t(4p; 21q) и t(4p; 12p);
- 2) инвертированные дупликации, связанные с терминальными делециями на том же 4p-плече или 3 [12].

В настоящее время установлено несколько механизмов формирования делеций 4p16.3 и несколько критических областей, ответственных за фенотипические проявления у пациентов [7].

В ходе многочисленных исследований сопоставлялись совокупности патологических проявлений заболевания и размеры делеции у разных пациентов, в результате чего был выявлен и предложен в качестве причинного гена развития судорог *LETM1*. Было установлено, что *LETM1* функционирует как регулятор митохондриальных ионных каналов. Наличие 2 предполагаемых сайтов связывания  $\text{Ca}^{2+}$  на *LETM1* позволяет предположить, что нарушение митохондриального  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза из-за недостатка *LETM1* связано с развитием судорог [19].

D. Jiang и соавт. из Медицинского института Говарда Хьюза в 2013 г. продемонстрировали снижение поглощения  $\text{Ca}^{2+}$  митохондриями при низком уровне цитокинов у мышей с дефицитом *LETM1*, тем самым доказав, что делеция *LETM1* снижает способность митохондрий генерировать АТФ, нарушает раннее эмбриональное развитие, изменяет метаболизм глюкозы и тем самым повышает восприимчивость к судорогам [17].

Однако с ростом объема данных и совершенствованием методов анализа генома стало ясно, что делеция гена *LETM1* не является единственным условием развития судорог при СВХ [22]. В 2023 г. в журнале «Медицинская генетика» [2] были опубликованы результаты анализа группы пациентов с СВХ. В ходе исследования были выявлены лица с наличием эпи-

лептических приступов при сохранном гене *LETM1*, но с делецией иного участка 4-й хромосомы размером 197 кбит, включающей 2 гена и 1 псевдоген: *ZNF721*, кодирующий белок неизвестной функции, *PIGG* и *ABCA11P*, псевдоген с последовательностью, сходной с АТФ-связывающей кассетой. Особый интерес вызвало выпадение гена *PIGG*, кодирующего трансферазу 2 этаноламинфосфата (EtNP), участвующую в биосинтезе якоря фосфатидилинозитолгликанов класса G, служащего для прикрепления белков с различными сигнальными и внеклеточными функциями к внешнему листку плазматической мембраны [11]. Также указывалось на особую роль, которую играют GPI-заякоренные белки (GPI-APs) в процессе нейроонтогенеза при поражении *PIGG* [24]. При этом удаление 1 копии *PIGG* в случаях СВХ всегда происходит в контексте делеции других концевых генов 4p; следовательно, весьма вероятно, что проявление судорог является следствием потери не одного конкретного гена, а нескольких с эффектом взаимной синергии [27].

В качестве еще одного причинно-значимого гена в развитии эпилепсии при СВХ рассматривался *CPLX1*, делеция которого отмечалась у нескольких пациентов [28].

Основным направлением патогенеза в данном случае является нарушение синтеза комплексина 1. Комплексина представляют собой растворимые пресинаптические белки, которые стабилизируют образование комплекса SNARE, конкурируя с  $\alpha$ -SNAP и ингибируя спонтанный SNARE-опосредованный экзоцитоз синаптических пузырьков, и облегчают  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимое слияние пузырьков, что является важной составляющей процесса высвобождения нейротрансмиттеров при синаптической передаче. Нарушение же регуляции высвобождения нейромедиаторов является одним из патогенетических механизмов формирования судорожных приступов [23, 25]. И, наконец, проведенное в последние годы исследование участия генов *PIGG*, *CPLX1*, *CTBP1*, *LETM1* в патогенезе судорог при СВХ показало их синергическое, комплексное влияние на баланс активности в нейронах [10, 18].

Приводим клинический случай наблюдаемого нами пациента с СВХ.

### Клинический случай

Мальчик в возрасте 2 лет 5 мес. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей без особенностей, 2-х родов на 39-й неделе путем экстренного кесарева сечения

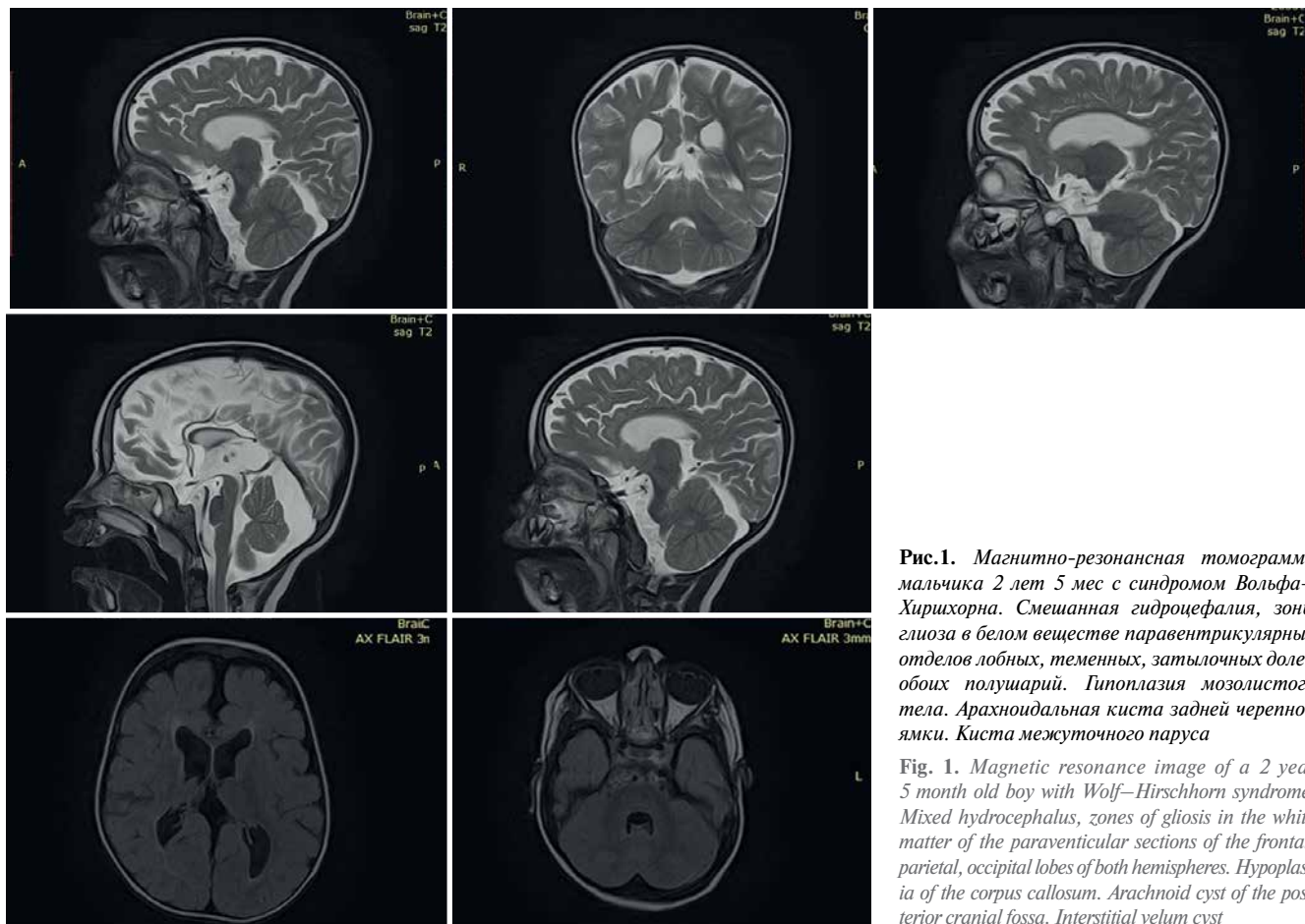


Рис.1. Магнитно-резонансная томограмма мальчика 2 лет 5 мес с синдромом Вольфа–Хирихорна. Смешанная гидроцефалия, зоны глиоза в белом веществе паравентрикулярных отделов лобных, теменных, затылочных долей обоих полушарий. Гипоплазия мозолистого тела. Арахноидальная киста задней черепной ямки. Киста межмозочного паруса

Fig. 1. Magnetic resonance image of a 2 year 5 month old boy with Wolf–Hirschhorn syndrome. Mixed hydrocephalus, zones of gliosis in the white matter of the paraventricular sections of the frontal, parietal, occipital lobes of both hemispheres. Hypoplasia of the corpus callosum. Arachnoid cyst of the posterior cranial fossa. Interstitial velum cyst

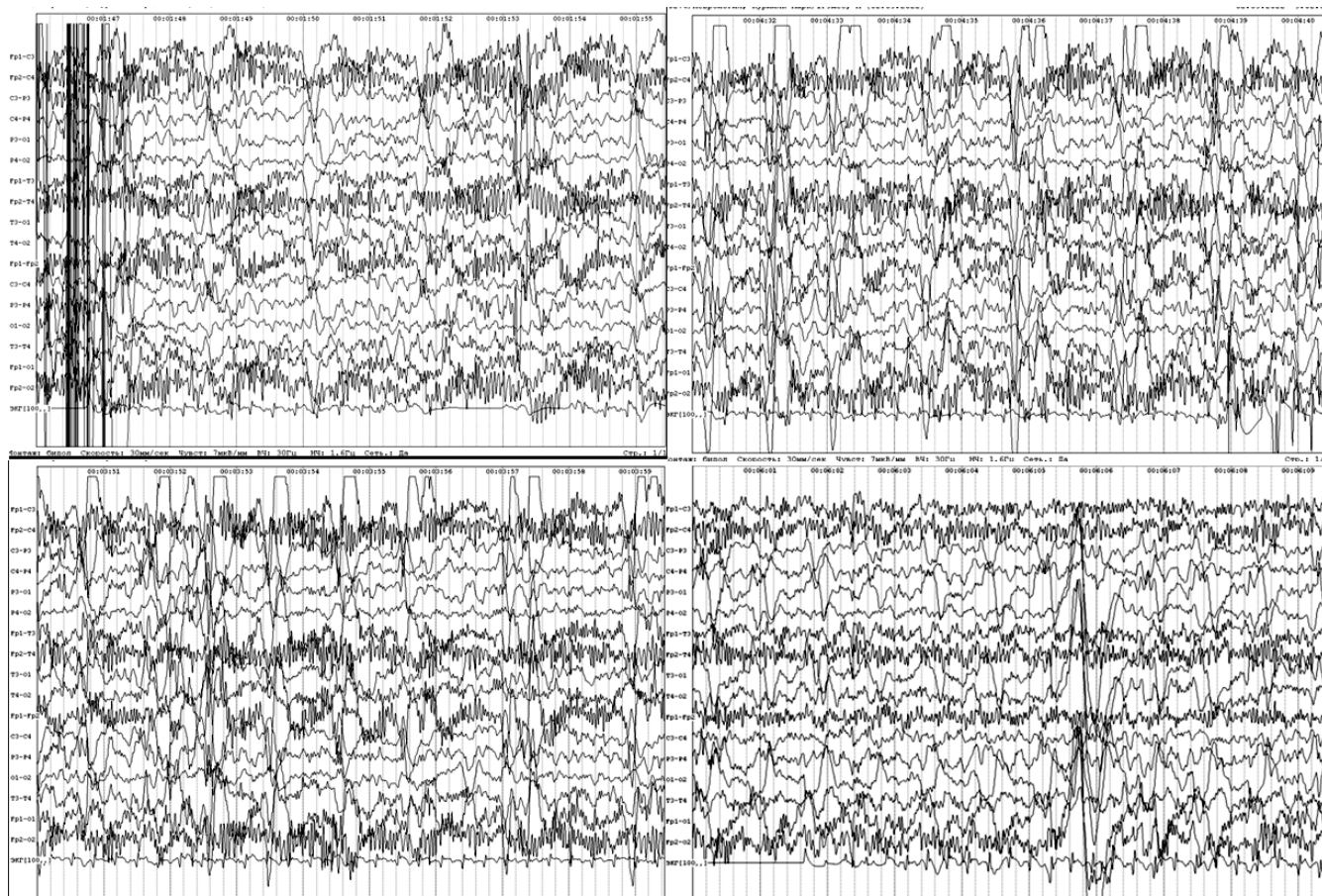


по причине подозрения на декомпенсированную патологию сердца плода. Масса тела при рождении — 2190 г, оценка по шкале Апгар — 5/7 баллов.

Дебют судорог отмечен на 5-е сутки жизни: у ребенка возник пароксизм апноэ, затем тонические судороги с потерей сознания, разрешившиеся в течение часа. Через 2 дня развилась серия таких же приступов с интервалом в 1 ч. На фоне двукратного в течение дня приема левитирацетама (сироп 100 мг/мл) по 20 мг 2 раза в сутки судороги были купированы и не повторялись в течение 11 мес; далее был зарегистрирован однократный генерализованный тонико-клонический приступ с остановкой дыхания, цианозом кожных покровов. В связи с этим проведена коррективная терапия в виде повышения дозы левитирацетама до 50 мг 2 раза в сутки. Приступы продолжались с невысокой частотой, 1 раз в 2–3 мес, один из них — с пробуждением, плачем и тоническим напряжением ног — произошел во сне. Параллельно проводилось повышение дозы левитирацетама до 190 мг 2 раза в день (58 мг/кг/сут). У ребенка отмечалась задержка психомоторного развития, периодически — эпизоды беспричинного беспокойства.

При осмотре: микроцефалия, признаки дизэмбриогенеза (клювовидный нос, деформация и низкое расположение ушных раковин, опущение уголков рта), отсутствие способности фиксации и прослеживания взгляда, снижение мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, задержка физического и психомоторного развития. Ультразвуковое исследование: признаки врожденного порока сердца: дефект межпредсердной перегородки, недостаточность трикуспидального клапана легкой степени.

Молекулярно-генетическое тестирование: сочетание терминальной делеции участка короткого (p) плеча 4-й хромосомы с позиции 68896 до позиции 10711974 (размер делеции — 10643078 п.н., число генов в области дисбаланса — 25) и терминальной микродупликации участка длинного (q) плеча 20-й хромосомы с позиции 59075668 до позиции 64325196 (размер — 5249528 п.н., число генов в области дисбаланса — 16), с высокой вероятностью несбалансированной транслокации между указанными хромосомами. Основными генами-кандидатами развития судорог у данного пациента являются PIGG, CPLX1, CTBP1.



**Рис. 2.** Электроэнцефалограмма мальчика 2 лет 5 мес с синдромом Вольфа–Хирихорна. Эпилептиформные потенциалы на фоне артефактов в височной и затылочной областях слева, эпизодически

**Fig. 2.** Electroencephalogram of a 2 year 5 month old boy with Wolf–Hirschhorn syndrome. Epileptiform potentials against the background of artifacts in the temporal and occipital regions on the left, occasionally

Магнитно-резонансная томография головного мозга: картина смешанной гидроцефалии, присутствие зон глиоза в белом веществе паравентрикулярных отделов лобных, теменных, затылочных долей обоих полушарий (вероятно, гипоксически-ишемического генеза). Гипоплазия мозолистого тела. Арахноидальная киста задней черепной ямки. Киста межзачаточного паруса (рис. 1).

Электроэнцефалография: выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, сглаженность зональных различий, общая дезорганизация ритмики, преходящая асимметрия с включением медленноволнового компонента в теменно-затылочной и центрально-височной области; периодически регистрируется эпилептиформная активность в височных и затылочных проекциях левого полушария (рис. 2).

С учетом нестабильности эпилептического процесса принято решение о проведении противосудорожной терапии 2 препаратами, и к левитирацетаму (58 мг/кг/сут) добавлена вальпроевая кислота в дозе 30 мг/кг/сут.

По данным катамнеза, через 5 мес динамика неврологического статуса положительная: ребенок хорошо удерживает голову, переворачивается с живота на спину и обратно, присутствует лепет, судорожные приступы не повторялись.

Данный клинический случай отличается сочетанием тяжелых двигательных расстройств, микроцефалии и раннего проявления эпилепсии (не фармакорезистентной) с выраженной (на момент первичного осмотра) задержкой психического и физического развития, врожденным пороком сердца; основой развития проявлений заболевания явились аномалии короткого плеча 4-й хромосомы и длинного плеча 20-й хромосомы.

Похожий по клиническим проявлениям случай был описан бразильскими коллегами в 2002 г. У 12-летнего мальчика отмечались умеренная умственная отсталость, эмоциональная лабильность, фармакорезистентные судороги, дебютировавшие на 2-м году жизни, субъективная гиперacusия при нормальных аудиометрических тестах, незначительный пролапс митрального клапана, односторонняя экзотропия глаз.

По данным магнитно-резонансной томографии выявлялась гипоплазия мозолистого тела, язычка, узелка и пирамиды мозжечка, арахноидальные кисты в затылочной области. При генетическом анализе был выявлен *de novo* кариотип 46, XY, r(20) (p13q13.3). При данной патологии отмечалось сочетание эпилепсии с ранним дебютом, изменений на томограмме (гипоплазия мозолистого тела, арахноидальные кисты), нарушения психического развития, патологии клапанного аппарата сердца [15]; имеются сведения о развитии эпилепсии, в том числе фармакорезистентного течения и/или с ранним дебютом, в сочетании с задержкой психомоторного развития у пациентов с кольцевой 20-й хромосомой [8, 13, 21]. Казалось бы, имеющих данных достаточно для того, чтобы предположить некоторую ассоциацию повреждений в 20-й хромосоме как минимум с задержкой психического и моторного развития и эпилепсией. Но оказывается, что и судороги далеко не всегда являются результатом нарушений строения 20-й хромосомы. При анализе клинического статуса нескольких пациентов с микродупликациями в 20q13.2 судорог не отмечалось ни в одном из случаев, тогда как присутствовали лицевой дисморфизм, умственная отсталость или задержка психомоторного развития, а в некоторых случаях — врожденный порок сердца [9]. С дупликацией 20q11 ассоциируются черепно-лицевые дисморфии и задержка развития [14].

Таким образом, природа судорожных приступов при СВХ являет собой пример комплексного нарушения межгенных взаимодействий в пострадавшем локусе. Данная модель служит антиподом имеющихся на сегодняшний день представлений о роли нарушений нуклеотидной последовательности в конкретных локусах с формированием специфических для этих локализаций особенностей фенотипа. Подробное исследование генома пациентов, изучение функции участков хромосомы, подвергшихся делеции или дупликации, не только поможет сделать выводы о прогнозе течения заболевания, но и станет основой для разработки новой тактики лечения таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В. и др. Эпилепсия при синдроме Ангельмана. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2022;122(7):100–5. DOI: 10.17116/jnevro2022122071100  
Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu., Kuzmich G.V. et al. Epilepsy in Angelman syndrome. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova 2022;122(7):100–5. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2022122071100
2. Косинова Е.И., Зубцова Т.И., Полшведкина О.Б., Колесникова Ю.Г. Синдром Вольфа–Хиршхорна: обзор трех клинических случаев. Медицинская генетика 2023;22(1):36–42. DOI: 10.25557/2073-7998.2023.01.36-42  
Kosinova E.I., Zubtsova T.I., Polshvedkina O.B., Kolesnikova Yu.G. Wolf–Hirschhorn syndrome: Review of three clinical cases. Medical Genetics 2023;22(1):36–42. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2023.01.36-42
3. Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Айвазян С.О. и др. Эпилепсия при синдроме Вольфа–Хиршхорна: обзор литературы и описание клинических случаев. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(4):39–52. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052  
Mironov M.B., Chebanenko N.V., Ayvazyan S.O. et al. Epilepsy combined with Wolf–Hirschhorn syndrome: A literature review and description of clinical cases. Epilepsiya i paroksizmalnye



- sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions 2018;10(4):39–52. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052
4. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Притыко А.Г., Романов П.А. Генетическая гетерогенность врожденных церебральных параличей и концепция нейротропного генома. Русский журнал детской неврологии 2022;17(4):8–23. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-8-23  
Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Prityko A.G., Romanov P.A. Genetic heterogeneity of congenital cerebral palsy and the concept of the neurotropic genome. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(4):8–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-8-23
  5. Сыркина А.В., Чебаненко Н.В., Зыков В.П., Михайлова Н.С. Синдром Якобсена: обзор литературы и клиническое наблюдение. Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):55–60. Syrkina A.V., Chebanenko N.V., Zykov V.P., Mikhailova N.S. Jacobsen syndrome: Literature review and a case report. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):55–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-55-60
  6. Чебаненко Н.В., Соколов П.Л., Притыко А.Г. Врожденные церебральные параличи, сопровождающиеся эпилепсией: клиничко-генетические сопоставления. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):43–54. Chebanenko N.V., Sokol P.L., Prityko A.G. Congenital cerebral palsy with epilepsy: Clinical and genetic comparisons. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):43–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-43-54
  7. Юрченко Д.А., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г. и др. Гетерогенность механизмов формирования хромосомного дисбаланса при синдроме Вольфа–Хиршхорна. Медицинская генетика 2022;21(11):59–61. Yurchenko D.A., Minzhenkova M.E., Markova Z.G. et al. Variability of formation mechanisms of chromosomal imbalance in Wolf–Hirschhorn syndrome. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2022;21(11):59–61. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2022.11.59-61
  8. Balabhadra A., Parekh M., Patil A., Jayalakshmi S. A case of drug-resistant epilepsy associated with ring chromosome 20. Ann Indian Acad Neurol 2021;24(5):805–7. DOI: 10.4103/aian.AIAN\_1292\_20
  9. Briand-Suleau A., Martinovic J., Tosca L. et al. SALL4 and NFATC2: Two major actors of interstitial 20q13.2 duplication. Eur J Med Genet 2014;57(4):174–80. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.12.013
  10. Corrêa T., Mayndra M., Santos-Rebouças C.B. Distinct epileptogenic mechanisms associated with seizures in Wolf–Hirschhorn syndrome. Mol Neurobiol 2022;59(5):3159–69. DOI: 10.1007/s12035-022-02792-9
  11. Duval R., Nicolas G., Willemetz A. et al. Inherited glycosylphosphatidylinositol defects cause the rare Emm-negative blood phenotype and developmental disorders. Blood 2021;137(26):3660–9. DOI: 10.1182/blood.202009810
  12. Gavril E.C., Luca A.C., Curpan A.S. et al. Wolf–Hirschhorn syndrome: Clinical and genetic study of 7 new cases, and mini review. Children (Basel) 2021;8(9):751. DOI: 10.3390/children8090751
  13. Giardino D., Vignoli A., Ballarati L. et al. Genetic investigations on 8 patients affected by ring 20 chromosome syndrome. BMC Med Genet 2010;11:146. DOI: 10.1186/1471-2350-11-146
  14. Goetzinger L., Starks R.D., Dillahun K. et al. Interstitial duplication of 20q11.22q13.11: A case report and review of literature. Mol Genet Genomic Med 2021;9(8):e1755. DOI: 10.1002/mgg3.1755
  15. Gomes Mda M., Lucca I., Bezerra S.A. et al. Epilepsy and ring chromosome 20: Case report. Arq Neuropsiquiatr 2002;60(3–A):631–5. DOI: 10.1590/s0004-282x2002000400022
  16. Ho K.S., South S.T., Lortz A. et al. Chromosomal microarray testing identifies a 4p terminal region associated with seizures in Wolf–Hirschhorn syndrome. J Med Genet 2016;53(4):256–63. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103626
  17. Jiang D., Zhao L., Clish C.B., Clapham D.E. Letm1, the mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$  antiporter, is essential for normal glucose metabolism and alters brain function in Wolf–Hirschhorn syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110(24):E2249–E2254. DOI: 10.1073/pnas.1308558110
  18. Kumar V., Carlson J.E., Ohgi K.A. et al. Transcription corepressor CtBP is an  $\text{NAD}^{+}$ -regulated dehydrogenase. Mol Cell 2002;10(4):857–69. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00650-0
  19. Li Y., Tran Q., Shrestha R. et al. *LETM1* is required for mitochondrial homeostasis and cellular viability (Review). Mol Med Rep 2019;19(5):3367–75. DOI: 10.3892/mmr.2019.10041
  20. Park S., Jeon B.R., Lee Y.K. et al. The first Korean case of *de novo* proximal 4p deletion syndrome in a child with developmental delay. Ann Lab Med 2020;40(5):435–7. DOI: 10.3343/alm.2020.40.5.435
  21. Patil A.A., Vinayan K.P., Roy A.G. Epilepsy in ring chromosome 20 syndrome might have variable clinical features. Ann Indian Acad Neurol 2020;23(5):718–22. DOI: 10.4103/aian.AIAN\_32\_20
  22. Popescu D.E., Marian D., Zeleniuc M. et al. Features of the Wolf–Hirschhorn syndrome (WHS) from infant to young teenager. Balkan J Med Genet 2023;26(1):75–82. DOI: 10.2478/bjmg-2023-0006
  23. Redler S., Strom T.M., Wieland T. et al. Variants in *CPLX1* in two families with autosomal-recessive severe infantile myoclonic epilepsy and ID. Eur J Hum Genet 2017;25(7):889–93. DOI: 10.1038/ejhg.2017.52
  24. Tremblay-Laganière C., Maroofian R., Nguyen T.T.M. et al. PIGG variant pathogenicity assessment reveals characteristic features within 19 families. Genet Med 2021;23(10):1873–81. DOI: 10.1038/s41436-021-01215-9
  25. Uzay B., Kavalali E.T. Genetic disorders of neurotransmitter release machinery. Front Synaptic Neurosci 2023;15:1148957. DOI: 10.3389/fnsyn.2023.1148957
  26. Zhang X., Lu H., Yang H. et al. Genotype-phenotype correlation of deletions and duplications of 4p: Case reports and literature review. Front Genet 2023;14:1174314. DOI: 10.3389/fgene.2023.1174314
  27. Zhang X., Chen G., Lu Y., Liu J. et al. Association of mitochondrial letm1 with epileptic seizures. Cereb Cortex 2014;24:2533–40. DOI: 10.1093/cercor/bht118
  28. Zollino M., Orteschi D., Ruiter M. et al. Unusual 4p16.3 deletions suggest an additional chromosome region for the Wolf–Hirschhorn syndrome-associated seizures disorder. Epilepsia 2014;55(6):849–57. DOI: 10.1111/epi.12617

# ORCID авторов / ORCID of authors

П.Л. Соколов / P.L. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>  
 Н.В. Чебаненко / N.V. Chebanenko: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>  
 Д.М. Медная / D.M. Mednaya: <https://orcid.org/0000-0002-1828-9442>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
 Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
 Funding. The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 03.12.2023. **Принята к публикации:** 13.01.2024.  
 Article submitted: 03.12.2023. Accepted for publication: 13.01.2024.