



Clinical case

Tugma va orttirilgan mikrotsefaliyalar etiopatogenezi, klinik kechuvi, tashxislash va tavsiyalar klinik kuzatuvlar misolida

U.T. Omonova ^{*1} , M.F. Xolmatov ² 

¹ Nevrologiya, bolalar nevrologiyasi va tibbiy genetika kafedrası, Toshkent Davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, 100109, Ozbekiston

¹ Fargona jamoat salomatligi instituti, Fargona, Ozbekiston
umidahon1980@mail.ru (U.O.), mirzaolim.xolmatov@mail.ru (M.X.)

* Correspondence: umidahon1980@mail.ru; Tel.: +998 90 3156780

Xulosa:

Maqsad. Tadqiqotning maqsadi tugma va orttirilgan mikrotsefaliyalarning etiopatogenezi, klinik kechuvi va tashxislash usullarini klinik kuzatuvlar misolida yoritishdan iborat.

Materiallar va usullar. Tadqiqotda ikki klinik holat tahlil qilindi: biri ASPM genidagi patogen mutatsiya bilan bogliq tugma mikrotsefaliya, ikkinchisi esa fenilketonuriya oqibatida shakllangan ikkilamchi mikrotsefaliya. Klinik tekshiruvlar qatoriga anamnestik ma'lumotlar, fizik ko'rik, laborator va instrumental usullar (EEG, MRT, biokimyoviy testlar), shuningdek NGS asosida genetik testlar kiritildi.

Natijalar. 1-bemorda ASPM genida gomozigot patogen mutatsiya aniqlanib, birlamchi mikrotsefaliya 5-tip tashxisi qoyildi. 2-bemorda esa PAH genidagi mutatsiya tasdiqlanib, fenilketonuriya oqibatida ikkilamchi mikrotsefaliya rivojlangan. Har ikkala holatda ham aqliy, nutqiy va jismoniy rivojlanishda orqada qolish, simptomatik epilepsiya va nevrologik o'zgarishlar qayd etildi.

Xulosa. Mikrotsefaliya ko'p shaklli patologiya bo'lib, erta tashxis qo'yish va differensial yondashuv genetik tekshiruvlarni talab etadi. Klinik kuzatuvlar mintaqamizda ushbu kasalliklarning fenotipik va genotipik xususiyatlarini aniqlash zarurligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: tugma mikrotsefaliya, ikkilamchi mikrotsefaliya, genetik mutatsiya, fenilketonuriya, klinik kuzatuv.

Congenital and Acquired Microcephaly: Etiopathogenesis, Clinical Course, Diagnosis and Recommendations Based on Clinical Case Observations

Umida T.Omonova ^{*1} , Mirzaolim F.Kholmatov ² 

¹ Department of Neurology, Pediatric Neurology, and Medical Genetics, Tashkent State Medical University, Tashkent, 100109, Uzbekistan

² Fergana Institute of Public Health, Fergana, Uzbekistan

umidahon1980@mail.ru (U.O.), mirzaolim.xolmatov@mail.ru (M.Kh.)

Iqtibos: U.T. Omonova, M.F. Xolmatov.
Tugma va orttirilgan mikrotsefaliyalar etiopatogenezi, klinik kechuvi, tashxislash va tavsiyalar klinik kuzatuvlar misolida.
2025, 3, 2, 13. <https://doi.org/>

Olingan: 10.04.2025

Tuzatilgan: 18.04.2025

Qabul qilingan: 25.06.2025

Nashr qilingan: 30.06.2025

Copyright: © 2025 by the authors.
Submitted to for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract:

Aim. The aim of this study was to describe the etiopathogenesis, clinical course, and diagnostic features of congenital and acquired microcephaly through the presentation of clinical case observations.

Materials and methods. Two pediatric patients with microcephaly were analyzed. Clinical evaluation included history, anthropometry, neurological assessment, and instrumental investigations such as MRI, EEG, biochemical tests, and genetic analysis by next-generation sequencing (NGS).

Results. The first case revealed a homozygous pathogenic mutation in the ASPM gene, confirming primary microcephaly type 5. The second case demonstrated a PAH gene mutation associated with

phenylketonuria, resulting in secondary microcephaly. Both patients showed delayed psychomotor and speech development, symptomatic epilepsy, and neurological impairment.

Conclusion. Microcephaly represents a heterogeneous group of disorders with both congenital and acquired origins. Genetic testing plays a crucial role in early diagnosis and family counseling. Clinical case observations highlight the importance of molecular genetic studies in Uzbekistan to improve diagnostic accuracy, provide genetic counseling, and develop rehabilitation strategies for affected children.

Keywords: congenital microcephaly, secondary microcephaly, ASPM mutation, phenylketonuria, genetic counseling, pediatric neurology.

Kirish

Dunyoda tugma nuqsonli bolalar muammosining dolzarbligi har yili ushbu patologiyaga ega bolgan bolalar sonining ortib borishi bilan belgilanadi. Tugma nuqsonlar chaqaloqlar olimi, bolalar kasalliklari va nogironlik sabablari tarkibida yetakchi orinlardan birini egallaydi. Shulardan eng kop uchraydiganlaridan biri mikrotsefaliya bo'lib, bosh suyagi hajmining yosh meyoridan sezilarli darajada kichikligi va aqliy rivojlanishdagi kechikishlar bilan tavsiflanadi. Mikrotsefaliyaning tarqalishi qarindosh nikohlar yuqori bolgan populyatsiyalarda 1:1000 gacha yetadi, qarindoshlik darajasi past bolganlarda esa 1:250 mingdan oshmaydi [2,3,5].

Mikrotsefaliya etiologik jihatdan turli omillar bilan bogliq bo'lishi mumkin: irsiy shakllar (autosom-retsessiv kasallik sifatida), embriopatik jarayonlar va sindromologik turlari (xromosoma aberatsiyalari va ayrim metabolik kasalliklarda) mavjud [7,8]. Irsiy shakllar 7% dan 34% gacha uchrashi qayd etilgan. Birlamchi mikrotsefaliya tugma holda kuzatiladi va asosan kognitiv funksiyalarning ortacha darajada buzilishi bilan kechadi. Ikkilamchi (orttirilgan) mikrotsefaliya esa turli zararli omillar, metabolik kasalliklar yoki miya nuqsonlari tufayli shakllanib, qopol motor va kognitiv buzilishlar hamda boshqa azo-tizim stigmalari bilan birga kechadi [3,5,9].

Prenatal tashxisda mikrotsefaliya aniqlash murakkab bo'lib, kopincha homiladorlikning 26–28 xaftalarida namoyon bo'ladi. Ekografiya sezgirliги ortacha 67,4%ni tashkil etadi [2,5]. Ko'plab hollarda tashxis bola tugilgandan keyin yoki keyingi bosqichlarda qo'yiladi. Shu bilan birga, zamonaviy molekulyar-genetik usullar, xususan to'liq ekzom sekvenirlash (NGS), mikrotsefaliyaning irsiy va ikkilamchi shakllarini farqlashda muhim ahamiyatga ega.

Mazkur maqolada tugma va orttirilgan mikrotsefaliyaning klinik kechishi, tashxislash imkoniyatlari va davolash yondashuvlari ikki klinik kuzatuv misolida tahlil qilinadi. Tadqiqotning asosiy maqsadi – mikrotsefaliyaning genetik va klinik jihatlarini aniqlash, mintaqamizda ushbu patologiya uchun molekulyar tashxis va genetik maslahat xizmatlarini rivojlantirish zarurligini asoslab berishdir.

Materiallar va usullar

Tadqiqot kuzatuvli klinik seriya ko'rinishida olib borildi va ikki nafar mikrotsefaliya belgilari bilan murojaat qilgan pediatrik bemor ma'lumotlari tahlil qilindi. Ma'lumotlar Respublika ixtisoslashtirilgan Ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy markazi Farg'ona viloyati filialida 2024-yilda o'tkazilgan klinik ko'rik va laborator tekshiruvlar natijalariga asoslandi. Har bir bemorda batafsil anamnez yig'ildi, homiladorlik va tug'ruqning kechishi, qarindosh nikoh faktori aniqlashtirildi. Antropometrik ko'rsatkichlar o'lchandi: tana vazni, bo'yi, bosh va ko'krak aylanalari me'yor bilan solishtirildi. Pediatrik va nevrologik ko'rikda bosh miya nervlari faoliyati, mushak tonusi va kuchi, pay reflekslari, koordinatsiya hamda nutqiy va aqliy rivojlanish darajasi baholandi. Zaruratga ko'ra okulist va surdolog ko'rigi o'tkazildi.

Instrumental tekshiruvlar tarkibiga bosh miya MRT va EEG kiritildi. MRT orqali yarim sharlar kortikal va subkortikal tuzilmalari, miya tanasi va oq modda holati, atrofiya darajasi baholandi. EEG esa xalqaro 10–20 tizimi bo'yicha yozilib, fon ritmlari va epileptiform faollik mavjudligi qayd etildi. Laborator tahlillarda umumiy qon ko'rsatkichlari, biokimyoviy parametrlar (ALT, AST, ishqoriy fosfataza, LDG, KFK, elektrolitlar, laktat, D vitamini va minerallar) o'rganildi. Ikkilamchi mikrotsefaliya gumon qilingan bemorda selektiv metabolik skrining o'tkazilib, qonda fenilalanin miqdori aniqlanib, natija fenilketonuriya tashxisini qo'llab-quvvatladi.

Genetik tekshiruv sifatida to'liq ekzom sekvenirlash (NGS) bajarildi. Aniqlangan variantlar xalqaro nomenklatura bo'yicha ta'riflanib, ACMG-AMP mezonlari asosida patogenlik darajasi baholandi. Shuningdek, zigozlik holati aniqlanib, oilaviy validatsiya uchun ota-onalarga va yaqin qarindoshlarga qo'shimcha test tavsiya etildi. Barcha klinik va laborator ma'lumotlar maxsus standartlashtirilgan forma asosida yig'ildi va tavsifiy usulda tahlil qilindi.

Etik talablar asosida har ikki bemorning ota-onasidan yozma rozilik olingan, shaxsiy ma'lumotlar maxfiy saqlangan. Klinika ichki arxivida saqlangan anonimlashtirilgan ma'lumotlar tahririyat so'roviga binoan mas'ul muallif tomonidan taqdim etilishi mumkin.

Natijalar

1-klinik holat (birlamchi mikrotsefaliya)

Anamnez. Bemor M.R., 25.06.2023 yilda tug'ilgan, qarindosh nikohdan emas. Homiladorlik 38 haftada tug'ruq bilan yakunlangan, 2320 g vaznda tug'ilgan, Apgar ko'rsatkichi 6/7 ball. Tug'ruqdan keyingi davrda rivojlanish sekinligi, boshni ushlamaslik, o'tirish va yurmaslik, nutqiy kechikish va tez-tez talvasa kuzatilgan.

Shikoyatlar. Bosh aylanasi kichikligi, jismoniy va aqliy rivojlanishdan orqada qolish, gapirmaslik, oyoq-qo'llarda kuchning yo'qligi, uyqusizlik va talvasalar.

Ob'ektiv ko'rik. Tana tuzilishi astenik, vazni 8,3 kg (N=10,8–11,2 kg), bo'yi 83 sm (N=80–86 sm), bosh aylanasi 39 sm (N=48 sm). Mushak tonusi spastik tipda oshgan, qo'l-oyoqlarda kuch 2–3 ball, gipomimiya. Nevrologik ko'rikda kontakt sust, nutq yo'q, gaplarning ma'nosini tushunmaydi.

Instrumental tekshiruvlar.

- **MRT:** qadoqsimon tana gipoplaziyasi, gipoksik-ishemik ensefalopatiya, peshona va chakka bo'laklarining subatrofiyasi.
- **EEG:** peshona-ensa sohalarida epifaollik.
- **Okulist:** ko'ruv nervi diskida ikki tomonlama subatrofiya.
- **Surdolog:** eshitish buzilishi aniqlanmadi.

Genetik tekshiruv (NGS). ASPM genida gomozigot patogen mutatsiya (c.3811C>T, p.Arg1271Ter, rs140602858) aniqlanib, birlamchi mikrotsefaliya 5-tip tashxisi tasdiqlandi (Jadval 1). Shu bilan birga CDK13, DDR2 va FOCAD genlarida VUS (uncertain significance) variantlar qayd etildi.

Table 1. Results of a patient's whole-exome sequencing test using NGS**Jadval 1.** Bemorda NGS usulida toliq ekzom sekvenirlash tekshiruv natijasi

Gene (Transcript)	Variant	Location	Zygosity	Disease*	Inheritance	Classification**
ASPM (NM ₀ 18136)	c.3811C>T (p.Arg1271Ter) rs140602858	Exon 16 chr1:197091104	Homozygous	Microcephaly 5, primary	AR	Pathogenic (PVS1, PM2, PP5)
Gene (Transcript)	Variant	Location	Zygosity	Disease*	Inheritance	Classification**
CDK13 (NM ₀ 03718)	c.2950A>T (p.Ser984Cys) rs991587253	Exon 11 chr7:40118371	Heterozygous	Congenital heart defects, dysmorphic facial features, and intellectual developmental disorder	AD	Uncertain significance (VUS) (PM2, PM1)
DDR2 (NM_006182)	c.2397G>C (p.Glu799Asp) rs762649297	Exon 17 chr1:162748483	Heterozygous	Warburg-Cinotti syndrome (AD) / Spondylometaphyseal dysplasia, short limb-hand type (AR)	AD / AR	Uncertain significance (VUS) (PM2, PP3)
FOCAD (NM ₀ 17794)	c.1132C>T (p.Gln378Ter)	Exon 12 chr9:20781863	Heterozygous	Liver disease, severe congenital	AD	Likely Pathogenic (PVS1, PM2)

Yakuniy tashxis. 10-KHK Q02, 11-KHK: LA05.0- Nasliy genetik kasallik. Birlamchi mikrotsefaliya 5 -tip. Asoratlari: simptomatik epilepsiya, jismoniy, aqliy va nutqiy rivojlanishdan orqada qolish.

Tavsiyalar. Ota-onaga validatsion test tavsiya qilindi; kelajakda rejalashtirilgan homiladorlik; bemorni genetik, nevrolog, pediatr, ortoped va reabilitolog nazoratida olib borish; doimiy reabilitatsion muolajalar; antikonvulsant terapiya.

2-klinik holat (ikkilamchi mikrotsefaliya)

Anamnez. Bemor N.B., 17.10.2022 yilda tug'ilgan, qarindosh nikohdan. Homiladorlik og'ir toksikoz bilan kechgan, 39 haftada tug'ruq, 3700 g vaznda, Apgar 6–7 ball. Oiladagi boshqa farzandlar sog'lom. Bemor tug'ilgandan buyon kasal, rivojlanishdan orqada qolgan, 14–15 oyligida o'tirgan, mustaqil yurmagan.

Shikoyatlar. Bosh aylanasi kichikligi, jismoniy va nutqiy rivojlanishdan orqada qolish, mustaqil yurmaslik, tez-tez talvasa.

Ob'ektiv ko'rik. Vazni 12 kg (N=11–14 kg), bo'yi 85 sm (N=83–89 sm), bosh aylanasi 44 sm (N=49–50 sm). Mushak tonusi diffuz gipotoniya, mushak kuchi 3–4 ball, reflekslar susaygan. Aqliy va nutqiy rivojlanishi yoshiga mos emas.

Instrumental va laborator tekshiruvlar.

- **MRT:** leykodistrofiya belgisi.
- **EEG:** peshona sohalarida epifaollik.
- **Umumiy qon:** gemoglobin 110 g/l, SOE 20 mm/soat.
- **Biokimyo:** KFK 20,1, LDG 401, ALT 34,4, AST 43,6 birlik/l, vitamin D 13,1 ng/ml, kalsiy 1,4 mmol/l, fosfor 0,6 mmol/l.
- **Metabolik skrining:** fenilalanin 19,57 mg/dl (N= 2 mg/dl).

Genetik tekshiruv (NGS). PAH genining 9-ekzonida mutatsiya aniqlanib, fenilketonuriya tashxisi tasdiqlandi (Jadval 2).

Table 2. Result of sequencing of the RAN gene**Jadval 2.** RAN genida sekvinirlash natijasinatijasi

Gen (stenogramma)	Variant	Joylashuvi	Zigotlik	Kasallik	Kasallikning irsiylanish turi	Klassifikatsiya*
PAH (NM ₀ 00277)	c.934G>A (p.Gly312Ser) rs763115697	Exon 9, Chr12:102846930	Gomozigot	Fenilketonuriya	AR (autosom- retsessiv)	Patogen (PM2, PM5, PM1, PP3, PP2)

Yakuniy tashxis. 10-KHK: Nasliy genetik kasallik. Fenilketonuriya. 11-KHK:5S50.00. Asoratlari: ikkilamchi mikrotsefaliya, simptomatik epilepsiya, jismoniy, aqliy va nutqiy rivojlanishdan orqada qolish (Rasm 1).

**Figure 1.** Patient N.B. with phenylketonuria and secondary microcephaly**Rasm 1.** Bemor N.B. Fenilketonuriya. Ikkilamchi mikrotsefaliya tashxisi bilan

Tavsiyalar. Ota-onaga validatsion test tavsiya qilindi; bemorni maxsus parhezga o'tkazish (Comida PKU A, B, Nutrigen 70, Afenilak); oqsilga boy mahsulotlarni cheklash; muntazam reabilitatsion muolajalar va logopedik mashg'ulotlar.

Munozara

Ta'riflangan ikki klinik kuzatuv mikrotsefaliyaning klinik-fenotipik hamda etiologik geterogenligini yaqqol ko'rsatdi. Birinchi holatda ASPM genidagi gomozigot nonsens mutatsiya (c.3811C>T, p.Arg1271Ter) aniqlanishi birlamchi mikrotsefaliya (MCPH5) bilan mos keldi: tug'ma kichik bosh aylana, rivojlanishning sustligi, spastiklik va EEGda epifaollik, MRTda peshona–chakka kortikal subatrofiya qayd etildi. Bu topilmalar irsiy, autosom- retsessiv kechuvchi birlamchi mikrotsefaliyalar haqidagi ma'lumotlar bilan uyg'un [3,5,7,9]. Ikkinchi holatda PAH genidagi mutatsiya fonida fenilketonuriya (FKU) tasdiqlanib, metabolik etiologiyali ikkilamchi mikrotsefaliya yuzaga kelgani ko'rindi; oqibatda psixomotor kechikish, epileptik xurujlar, EEGda epifaollik va MRTda oq modda zararlanishi (leykodistrofiya belgilariga o'xshash) kuzatildi. Bu FKUda fenilalaninning neyrotoksik ta'siri oqibatida miyadagi oq modda o'zgarishlari va kognitiv pasayish rivojlanishi mumkinligi haqidagi ma'lumotlarga mos keladi.

Prenatal tashxislash nuqtayi nazaridan ham xulosalar muhim: ultratovush tekshiruvni mikrotsefaliyani homiladorlikning 26–28-haftalarida aniqlashi ko'p uchraydi va sezgirlik cheklangan (67%) [2,5]. Demakki, prenatal bosqichda faqat biometrik ko'rsatkichlarga tayangan holda etiologiyani farqlash qiyin; ayniqsa birlamchi va ikkilamchi shakllarni ajratishda molekulyar metodlar hal qiluvchi ahamiyat kasb etadi. Bizning kuzatuvlarimizda to'liq ekzom sekvenirlash (NGS/WES) “diagnostik izlanishlar yo'li”ni sezilarli qisqartirdi: birinchi holatda patogen ASPM varianti, ikkinchi holatda esa PAH mutatsiyasi aniqlandi. Shu bois, klinik mikrotsefaliya sindromi bilan kelgan bolalarda NGS asoslangan testlarni erta qo'llashni taklif etamiz; bu nafaqat differensial tashxisni tezlashtiradi, balki oilaviy genetik maslahat, tashqi homiladorliklarni rejalash va prenatal/preimplantatsion diagnostika imkoniyatlarini ham kengaytiradi [2,5,10,11].

Ijtimoiy-genetik jihatdan ikkinchi bemorda qarindosh nikohining mavjudligi autosom- retsessiv kasalliklar xavfini oshirishini yana bir bor tasdiqlaydi. Shunga muvofiq, mintaqaviy darajada qarindoshlik nikohlari yuqori bo'lgan populyatsiyalarda mikrotsefaliya spektrini kamaytirish uchun maqsadli ta'lim dasturlari va kengaytirilgan skrining strategiyalari muhimdir. Metabolik etiologiyalar

(FKU va boshqalar) uchun esa erta neonatal skrining, darhol parhez-terapiyani boshlash (kam fenilalaninli dieta, maxsus aralashmalar) va dinamik nazorat bolaning neyro-rivojlanish natijalarini sezilarli yaxshilashi mumkin.

Klinik amaliyot uchun implikatsiyalar quyidagicha: (i) mikrotsefaliya bilan murojaat qilgan har bir bolada tizimli algoritim (anamnez, antropometriya, nevrologik ko'rik, UTT/MRT/EEG, laborator va metabolik skrining, ketma-ket genetik testlar) qo'llanishi kerak; (ii) epileptik xurujlar borligida zamonaviy antikonvulsant terapiya va individual reabilitatsiya dasturlari erta boshlanishi lozim; (iii) ko'p tarmoq (genetik, nevrolog, pediater, ortoped, reabilitolog, logoped) yondashuvi natijalarni yaxshilaydi; (iv) oilaviy rejalashtirishda genetik maslahat va, kerak bo'lsa, prenatal/preimplantatsion genetika ko'rib chiqilishi zarur.

Tadqiqotning cheklovlari sifatida bemorlar sonining kamligi, uzun muddatli kuzatuv ma'lumotlarining yetarli emasligi, shuningdek, ayrim instrumental va metabolik ko'rsatkichlarning vaqt bo'yicha dinamikasini to'liq taqqoslay olmaslikni qayd etamiz. Biroq hatto ikki holat misolida ham klinik-fenotipik spektrning kengligi va etiologik farqlilik aniq namoyon bo'ldi.

Kelgusidagi tadqiqotlar uchun ustuvor yo'nalishlar: (1) mintaqaviy kohortalarda mikrotsefaliyaning fenotipik va genotipik landshaftini xaritalash; (2) prenatal UTT biometrik mezonlarini genetik biomarkyerlar bilan integratsiyalashtirish; (3) FKU kabi metabolik sababli mikrotsefaliyalarda erta parhez-intervensiyaning neyro-rivojlanish natijalariga ta'sirini prospektiv o'rganish; (4) ASPM va boshqa MCPH genlarida uchrashi mumkin bo'lgan mahalliy (recurrent) variantlarni aniqlab, tez-tez uchraydigan variantlar uchun maqsadli "qisqa panel" testlarini joriy qilish.

Xulosa

Zamonaviy ilmiy malumotlarni, adabiyotlarni chuqur tahlil qilish asosida, ushbu nozologiya bo'yicha tadqiqot ishlarini olib borish zarur deb hisoblaymiz. Respublikamiz hududlari orasida, mikrotsefaliyaning fenotipik va genotipik yuzaga chiqish xususiyatlarini aniqlash va tugma mikrotsefaliyaning molekulyar genetik jihatlarini organish, bu esa kelajakda mintaqamizda ushbu kasallik bo'yicha kasallikdan aziyat chekkan oilalarga maslahat berish, tibbiy genetika tizimini ishlab chiqish imkonini beradi. Va ushbu kasalliklarga chalingan bemorlar uchun tadbirlarni rejalashtirish va takomillashtirish uchun zamin yaratadi.

Mualliflarning hissalari

Konseptualizatsiya, U.O. va M.X.; metodologiya, U.O.; dasturiy ta'minot, qo'llanilmadi; tasdiqlash, U.O. va M.X.; rasmiy tahlil, M.X.; tadqiqot, U.O. va M.X.; resurslar, U.O.; ma'lumotlarni kuratorlik qilish, M.X.; yozish — original matn, M.X.; yozish — ko'rib chiqish va tahrirlash, U.O.; vizualizatsiya, M.X.; rahbarlik, U.O.; loyiha boshqaruvi, U.O.; moliya jalb qilish, qo'llanilmadi. Barcha mualliflar nashr etilgan qo'lyozmaning yakuniy variantini o'qib chiqdilar va ma'qulladilar..

Authors' contribution.

Conceptualization, U.O. and M.X.; methodology, U.O.; software, not applicable; validation, U.O. and M.X.; formal analysis, M.X.; investigation, U.O. and M.X.; resources, U.O.; data curation, M.X.; writing—original draft preparation, M.X.; writing—review and editing, U.O.; visualization, M.X.; supervision, U.O.; project administration, U.O.; funding acquisition, not applicable. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Moliyalashtirish

Ishga tashqi moliya ajratilmagan.

Funding source.

This research received no external funding.

Etika tamoyillariga muvofiqlik

Ushbu ish insonlar yoki hayvonlar ishtirokidagi intervensiyalarni o'z ichiga olmaydi; shaxsiy ma'lumotlar anonimlashtirilgan. Shu bois, etik ko'rib chiqish talab etilmadi. Bemorlarning qonuniy vakillaridan yozma rozilik olindi.

Ethics approval.

This work did not involve interventional research in humans or animals; all personal data were anonymized. Therefore, ethical review was not required. Written informed consent was obtained from the patients' legal guardians.

Nashrga xabardor qilingan rozilik.

Ushbu maqolada tasvirlangan klinik kuzatuvlar voyaga yetmagan bemorlarga tegishli. Bemorlarning qonuniy vakillaridan ushbu maqolani chop etish uchun yozma ma'lumotli rozilik olingan; rozilik klinik ma'lumotlar, genetik natijalar anonim tarzda e'lon qilishni o'z ichiga oladi. Bemor shaxsini aniqlashga imkon beruvchi har qanday ma'lumotlar maqoladan olib tashlangan.

Consent for publication.

This manuscript describes clinical observations in minor patients. Written informed consent for publication was obtained from the patients' legal guardians; the consent covers the publication of clinical information, genetic results anonymized. All potentially identifying information has been removed to protect patient privacy.

Ma'lumotlar mavjudligi to'g'risidagi bayonot

Ushbu ish doirasida yangi ommaviy ma'lumotlar to'plami yaratilmagan. Klinika kuzatuvlariga oid bemor-darajadagi ma'lumotlar (anamnez, antropometriya, laborator va instrumental natijalar, tasvirlar) shaxsiy ma'lumotlar maxfiyligi va etik cheklovlar sababli ochiq repoziyoriylarda joylashtirilmaydi. De-identifikatsiya qilingan minimal ma'lumotlar to'plami (jadval va rasm manba fayllari, genetik variantlar ro'yxati) asosli so'rov bo'yicha va muassasa ruxsati bilan mas'ul muallif orqali taqdim etilishi mumkin (U.O., umidahon1980@mail.ru).

Data Availability Statement

No new public dataset was generated for this work. Patient-level clinical data (history, anthropometry, laboratory and imaging results) are not publicly available due to privacy and ethical restrictions. A de-identified minimal dataset (source files for tables/figures and the list of genetic variants) can be provided upon reasonable request from the corresponding author (U.O., umidahon1980@mail.ru) and with institutional permission.

Rahmatnomalar

Mualliflar bemorlar va ularning qonuniy vakillariga ishtirok va ishonchi uchun minnatdorlik bildiradilar. Klinik jarayonda ko'mak bergan hamkasblarga — nevrologiya, pediatriya, oftalmologiya, surdologiya, radiologiya (MRT/EEG) va klinik genetik laboratoriya jamoalariga — tashakkur izhor etamiz. Tahririy takliflar uchun Hamshiralalar akademiyasi hamda Farg'ona jamoat salomatligi institutidagi hamkasblarga rahmat. Mazkur ishda keltirilgan xatolar uchun javobgarlik faqat mualliflar zimmasidadir.

Acknowledgments

The authors thank the patients and their legal guardians for their cooperation and trust. We are grateful to colleagues in neurology, pediatrics, ophthalmology, audiology, radiology (MRI/EEG), and the clinical genetics laboratory for their assistance during patient evaluation. We also thank colleagues at the Academy of Nursing and the Fergana Institute of Public Health for editorial suggestions. Any remaining errors are the authors' responsibility.

Manfaatlar to'qnashuvi

Mualliflar ushbu ish bo'yicha manfaatlar to'qnashuvi yo'qligini e'lon qiladilar. Tadqiqot natijalarini taqdim etish yoki talqin qilishga nomaqbul ta'sir ko'rsatishi mumkin bo'lgan shaxsiy manfaatlar mavjud emas. Tadqiqot tashqi moliyalashtirishsiz bajarilgan. Homiyilar tadqiqotni loyihalashda, ma'lumotlarni yig'ish, tahlil qilish yoki sharhlashda, qo'lyozmani yozishda yoki natijalarni nashr etish to'g'risida qaror qabul qilishda ishtirok etmagan.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest. The authors have no personal relationships or competing interests that could have influenced the work reported in this paper. The study received no external funding. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

Qisqartmalar

AR	Autosom-retsessiv irsiylanish
AD	Autosom-dominant irsiylanish
ASPM	Abnormal Spindle Microtubule Assembly geni
PAH	Phenylalanine Hydroxylase geni
PKU	Fenilketonuriya (Phenylketonuria)
MCPH	Birlamchi mikrotsefaliya (Primary Microcephaly)
NGS/WES	Yangi avlod/to'liq ekzom sekvenirlash
VUS	Ahamiyati noma'lum variant (Variant of Uncertain Significance)
EEG	Elektroensefalografiya
MRT (MRI)	Magnit-rezonans tomografiya

Adabiyot

- [1] Voitenkov VB, Skripchenko NV, Klimkin AV, Vilnits AA, Bedova MA. [Lesions of the central and peripheral nervous system in Zika fever]. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2018;(3). Russian.
- [2] Voinova VYu, Vorsanova SG, Yurov YuB, Yurov IYu. [Algorithm for the diagnosis of X-linked forms of mental retardation in children]. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2016;61(5). Russian.
- [3] Guseva DM, Dadali EL. [Clinical and genetic characteristics of two Russian patients with autosomal recessive type 2 microcephaly caused by mutations in the WDR62 gene (OMIM: 604317)]. *Nervno-Myshechnye Bolezni*. 2020;10(3). Russian.
- [4] Demikova NS, Kakaolina VS, Pechatnikova NL, Polyakova NA, Zakharova EYu, Krylova TD, Zubkova MV. [Microcephaly-capillary malformation syndrome]. *Pediatriya*. 2016;95(5). Russian.
- [5] Kamaliddinova ShM. [Early prenatal diagnosis of microcephaly]. *Prenatal'naya Diagnostika*. 2016;15(2):169-71. Russian.
- [6] Krivitskaya LV, Borodinova YuYu, Skripnik MA. [Features of the perinatal period in newborns with congenital malformations]. [Article in Russian].
- [7] Lysenko IM. [Diseases of young children. Manual]. Vitebsk: VGMU Publishing; 2014. Russian.
- [8] Seredinova TS, Lyashchenko DN. [Current concepts of the main developmental anomalies of the cranial base bones: a review]. *Orenburgskii Meditsinskii Vestnik*. 2018;10(2)(38). Russian.
- [9] Raboeva ShR, Ganieva MT, Isokova MDzh, Davlatmirova GSh, Sharofiddinov IA. [Clinical characteristics of microcephaly]. *Vestnik Poslediplomnogo Obrazovaniya v Sfere Zdravookhraneniya*. (4):34-9. Russian.
- [10] Govaert P, Triulzi F, Dudink J. The developing brain by trimester. *Handb Clin Neurol*. 2020;171:245-289. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64239-4.00014-X>. PMID: 32736754.
- [11] Yang B, Ren BX, Tang FR. Prenatal irradiation-induced brain neuropathology and cognitive impairment. *Brain Dev*. 2017 Jan;39(1):10-22. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.07.008>. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27527732.

Nashriyot javobgar emas/ eslatmasi:

Barcha nashrlarda keltirilgan bayonotlar, fikrlar va ma'lumotlar faqat mualliflar va ishtirokchilarga tegishlidir, na Jurnal va na muharrirlar. Jurnal va muharrirlar, mazkur kontentda keltirilgan har qanday g'oyalar, usullar, ko'rsatmalar yoki mahsulotlar natijasida insonlar yoki mulkka yetkazilgan har qanday zarar uchun javobgar emas.

Disclaimer of liability/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.