

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РЕФЛЕКТОРНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ

© 2023 г. Н. А. Дудко^{1, 2, *}, С. С. Кунижева^{1, 2, 3}, Т. В. Андреева^{1, 2, 3},
И. Ю. Адрианова², Е. И. Рогаев^{1, 3, 4}

¹Центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет “Сириус”,
Краснодарский край, пгт. Сириус, 354340 Россия

²Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

³Центр генетики и генетических технологий, Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, Москва, 119234 Россия

⁴Медицинская школа Чан Массачусетского университета, департамент психиатрии, Шрусбери, МА, 01545 США
*e-mail: dudko@rogaevlab.ru

Поступила в редакцию 11.04.2023 г.

После доработки 25.05.2023 г.

Принята к публикации 30.05.2023 г.

Рефлекторные эпилепсии относятся к сравнительно редким формам эпилепсий. Обычно рефлекторные эпилептические приступы являются частью комплексного фенотипа, что усложняет возможность выявления генетических факторов, лежащих в их основе. Многочисленные генетические исследования рефлекторных эпилепсий как на животных моделях, так и у человека позволяют предположить сложную гетерогенную природу этих неврологических расстройств. В данном обзоре рассматриваются основные результаты, полученные в последние годы при исследовании молекулярно-генетических факторов рефлекторной эпилепсии, в том числе освещаются новые данные о механизмах генетической регуляции при рефлекторных эпилепсиях, вызываемых такими триггерами как аудио- и видео-стимуляция, потребление пищи, чтение, контакт с водой и гипоксия. Представлены результаты, полученные в исследованиях на животных моделях и пациентах с использованием технологии секвенирования следующего поколения.

Ключевые слова: рефлекторная эпилепсия, генетические факторы, аудиогенные приступы, фоточувствительность, эпилепсия горячей воды.

DOI: 10.31857/S0016675823100041, **EDN:** UDZYMW

Эпилепсия классифицируется как расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к возникновению повторяющихся эпилептических приступов [1]. К эпилептическим приступам относят преходящее появление признаков и/или симптомов, связанных с аномально синхронизированной и интенсивной активностью нейронов в разных отделах головного мозга. Одной из редких форм эпилепсии является рефлекторная (РЭ), составляющая около 4–7% от всех форм и встречающаяся у пациентов всех возрастных групп. Отличительной особенностью РЭ является индуцированность рефлекторных эпилептических приступов специфическими стимулами или триггерами. При этом такие провоцирующие факторы как стресс, усталость, алкоголь могут снижать эпилептогенный порог для специфических стимулов [2]. Триггеры могут быть внешними (визуальные, слуховые, осязательные, погружение в воду, вестибулярные и др.), внутренними (сигналы от рецепторов внутренних органов, конечностей) или сочетанием внешних и

внутренних факторов [3]. Внешние стимулы могут быть простыми (вспышки света, отсутствие фиксации, горячая вода) или сложными (чтение, прослушивание музыки), элементарными (движение) или связанными с высшими мозговыми функциями, такими как эмоции, мышление, вычисление [4]. В зависимости от стимула выделяют разные подтипы РЭ, которые называют в соответствии с триггером, например, эпилепсия чистки зубов [5], эпилепсия чтения [6], эпилепсия погружения в горячую воду [7] и т.д. Разные подтипы РЭ отличаются по клиническим и электрофизиологическим проявлениям. Рефлекторные эпилепсии могут сопровождаться фокальными или генерализованными приступами, в зависимости от степени вовлечения структур головного мозга. В случае фокальных, или очаговых приступов, судороги генерируются в ограниченной, четко локализованной зоне, тогда как в случае генерализованной РЭ возбуждение охватывает многие области обоих полушарий. При этом ряд эпилептических синдромов (ювенильная миоклоническая эпилепсия,

синдром Драве, прогрессивная миоклоническая эпилепсия) обнаруживают коморбидность с РЭ [8].

В основе РЭ часто лежат нарушенные взаимодействия нескольких или даже многих генов, а также влияние факторов окружающей среды [9–12]. Реже встречаются эпилепсии с рефлекторными приступами, когда заболевание обусловлено изменениями в определенном гене. Но даже в этом случае пенетрантность мутации не всегда полная, и тяжесть, и характер эпилептических приступов во многом зависят от сопутствующего генетического окружения. Мутации могут наследоваться от родителей, обуславливая семейные случаи, возникать *de novo* у ребенка или быть результатом соматического химеризма в процессе индивидуального развития. В целом считается, что только 20–30% случаев всех эпилепсий являются следствием внешних факторов, тогда как 70–80% случаев обусловлены генетическими нарушениями [13].

Прогресс в геномных технологиях, таких как секвенирование следующего поколения (NGS), секвенирование полного экзона (WES), секвенирование полного транскриптома (RNA-seq), позволил идентифицировать на сегодняшний день около 1000 генетических вариаций, так или иначе потенциально ассоциированных с эпилепсией, в том числе с РЭ [10]. Полученные биологические и генетические данные аккумулируются на международных ресурсах, например таких как база данных EpilepsyGene (wzgenomics.cn), или фонд эпилепсий KCNT1 Epilepsy Foundation (<https://kent1epilepsy.org/>), объединяющих исследователей, клиницистов и пациентов. Кроме того, для изучения генетики всех типов эпилепсий создано несколько международных консорциумов, таких как ILAE, Epi4K, EPIGEN, EuroEPINOMIC00, EpiCURE и другие, целью которых было объединенными усилиями разных исследовательских команд накапливать и обрабатывать многочисленные генетические данные для открытия новых биологических маркеров всех типов эпилепсий [13]. Это способствует дальнейшему прогрессу в понимании механизмов эпилептогенеза и подборе таргетной терапии. Особенно это актуально для РЭ, которую, согласно современной классификации ILAE, не выделяют в самостоятельное заболевание [14]. Тем не менее, идентификация триггеров, изучение механизмов возникновения и развития приступов, а также выявление генетических факторов, лежащих в основе РЭ, необходимы для профилактики рефлекторных приступов, поскольку они часто с трудом купируются противоэпилептическими препаратами, либо резистентны к ним, что сильно ухудшает качество жизни людей [15].

В настоящем обзоре рассматриваются актуальные результаты в области поиска генов, ассоциированных с РЭ, полученных как в экспери-

ментах на модельных животных линиях, так и в ходе ретроспективных исследований на пациентах.

АУДИОГЕННАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

Аудиогенная эпилепсия является частной формой РЭ, характеризующейся аудиогенными эпилептическими судорогами (АЭС), запускаемыми звуковой стимуляцией. Аудиогенные триггеры считаются одними из самых распространенных среди стимулов РЭ, и могут быть простыми (вздрагивание) или сложными (музыкагенные судороги, приступы, провоцируемые голосом). Повышенный интерес к исследованию генетических механизмов АЭС обусловлен тем, что аудиогенные приступы сопровождают многие заболевания/синдромы, однако значительная доля случаев этих эпилепсий по-прежнему не поддается медикаментозному лечению, и в настоящее время идет активный поиск фармакологических мишеней для создания таргетных противоэпилептических препаратов.

Музыкагенная эпилепсия, триггером для которой является прослушивание музыки, относится к редким формам аудиогенной эпилепсии, встречающейся с частотой 1 : 10000000 в популяции [16]. Впервые термин “музыкагенная эпилепсия” был предложен в 1937 г. при описании эпилептических приступов у пациентки при прослушивании музыки [17]. Музыка относится к сложным триггерам, так как музыка может провоцировать эмоциональное состояние, которое само по себе является причиной приступов [16]. Это затрудняет поиск механизмов и генетических факторов, ответственных за это редкое нарушение. К настоящему времени известен пока только один кандидатный ген (*SCN1A*), в котором была обнаружена ранее не описанная мутация – делеция с.4021delC, приводящая к формированию стоп-кодона (Leu1341fsX1348). Данная мутация была выявлена у пациента с музыкагенными судорогами, страдающего синдромом Драве (разновидность эпилептической энцефалопатии) [18]. Мутации в гене *SCN1A*, кодирующем субъединицу натриевого канала, давно известны для данного синдрома [19], который чаще сопровождается фебрильными судорогами. В данном исследовании впервые для этого синдрома были зафиксированы музыкагенные рефлекторные судороги. Авторы предположили, что патогенез данного типа эпилепсии может быть обусловлен дисфункцией тормозной ГАМКергической системы в головном мозге вследствие нарушения функционирования гена *SCN1A* [18].

К редким формам аудиогенных РЭ можно отнести телефон-индуцированную идиопатическую рефлекторную эпилепсию [20]. У пациента с данным заболеванием была выявлена *de novo* гетерозиготная мутация в экзоне 4 гена *LGII/Epi-tempin* (с.406С-Т), приводящая к замене аминокислоты

кислоты аргинина на триптофан (Arg136Trp) [21]. Гетерозиготная мутация в данном гене была также идентифицирована и в случае с судорогами, которые провоцировались звуком или речью [22], а также в ряде случаев аутомно-доминантной парциальной эпилепсии со слуховыми симптомами (ADPEAF) [23]. В экспериментах на мышах с направленным нарушением гена *LGII* было показано, что фенотипические последствия зависят от дозы гена, и мыши с нокаутом этого гена преждевременно погибали, и только при генотипе *LGII* (+/–) у животных после слуховой стимуляции появлялись аудиогенные судороги [24]. Было высказано предположение, что гаплонедостаточность гена *LGII* может оказывать влияние на возбудимость мозга путем регуляции синаптической передачи в процессе развития нейронов.

В настоящее время генетические исследования аудиогенных РЭ выполняются преимущественно на модельных животных, прежде всего, благодаря существованию аудиогенно-чувствительных линий грызунов, первая из которых, названная “линия Крушинского–Молодкиной” (КМ), была получена еще в конце 40-х гг. на базе МГУ им. М.В. Ломоносова [25]. К другим модельным объектам можно отнести линии крыс GEPR [26] и WAR [27], линии мышей Swiss-Webster [28] и хомяков GASH/Sal [29] и другие. Особенностью этих линий является полигенная природа их аудиогенных приступов, сопоставимых с судорожными состояниями, которые наблюдаются у людей при АЭС.

Для изучения аудиогенных эпилепсий чаще всего применяют WES- или RNA-seq-анализ областей мозга, ответственных за возникновение и распространение аудиогенных судорог в животных линиях, либо таргетно исследуется экспрессия генов, ответственных за развитие и функционирование ЦНС. Например в исследованиях на разных линиях модельных животных был идентифицирован ген *EGR3*, кодирующий регулятор транскрипции, принадлежащий к семейству EGR белков цинковых пальцев. В частности, при анализе транскриптомов в нижнем двухолмии после стимуляции звуком была выявлена сверхэкспрессия данного гена в линиях крыс WAR и хомяков GASH/Sal [30], а также в мутантной линии мышей Swiss-Webster [28].

В другом исследовании на линии хомяков GASH/Sal на основе WES-анализа был идентифицирован более высокий уровень экспрессии генов *ASB14*, *MSH3* и *ARHGFB38* по сравнению с контрольными хомяками [31]. Также в данном исследовании были выявлены мутации генов *SACNA1A*, *ZEB2* или *GRIK1*, ранее ассоциированные с различными типами эпилепсии. Известно, что все эти гены вовлечены в сигнальные пути, непосредственно связанные с возбудимостью нейронов, включая глутаматергические синапсы.

В исследовании на крысах линии КМ была выявлена активация экспрессии гена *ERK1/2*, приводящая к усилению глутаматергической синаптической передачи за счет увеличения экскреции глутамата и последующей стимуляции и увеличения числа рецепторов NMDA, что указывает на возможное участие данного гена в механизмах индукции аудиогенных судорог [32]. Эти результаты согласуются с данными, полученными на этой же линии КМ, где на основе анализа транскриптома идентифицирована повышенная экспрессия ряда генов, участвующих в позитивной регуляции сигнального каскада MAPK [33], а также с результатами исследования мышей с нокаутом гена *GRIN2a*, кодирующего субъединицу глутамат-зависимого ионного канала (NMDA), у которых аудиогенные приступы возникали из-за гипервозбудимых цепей среднего мозга [33].

Для изучения влияния отдельных генов, предположительно ответственных за АЭС, используются экспериментально полученные линии мышей, у которых целенаправленный нокаут этих генов упрощает выявление причинно-следственных связей между известной мутацией и развитием эпилептических приступов. Одной из таких линий являются мыши Fmr1 [35], у которых блокирование гена *FMR1*, участвующего в развитии нейронов и регуляции их синаптической пластичности, приводил к формированию фенотипа с АЭС. Авторы предположили, что дисфункция гена *FMR1* приводит к дисбалансу возбуждающей (глутаматные рецепторы группы I) и тормозящей (ионотропные ГАМК рецепторы) нейромедиаторных систем в головном мозге, что, вероятно, и способствует возникновению аудиогенных приступов.

Еще одним кандидатным геном, нарушения в котором могут влиять на индукцию АЭС, является ген *MASSI*, спонтанные мутации в котором были обнаружены у мышей Frings при секвенировании этой области генома, и были ассоциированы у животных с аудиогенными судорогами [36]. Исследования, проведенные на модельной линии мышей Black Swiss (BLSW) и на пациентах с аутомно-рецессивной нейросенсорной тугоухостью (DFNB95) на основе анализа экзомов, выявили миссенс-мутации в гене *GIPC3*, приводящие у мышей к аудиогенным приступам и прогрессирующей нейросенсорной тугоухости [37]. Мутации в данном гене были найдены и у других пациентов с данным синдромом [38].

Помимо вышеописанных молекулярных механизмов определенный вклад в формирование предрасположенности к АЭС может вносить нейровоспаление, сопровождающее многие неврологические нарушения, в том числе и эпилепсию. В исследовании на мышах линии Tremor был проведен анализ уровня экспрессии мРНК в гиппокампе генов *IL-1 β* , *IL-6*, *CCL3*, *CCL4*, *TNF- α* , *EGR3*,

GABRA1 и *GABRA4* [39]. Было обнаружено снижение экспрессии генов *CCL3* и *IL-1 β* и повышение экспрессии гена *IL6* после стимуляции судорог по сравнению с наивными животными. Авторы предположили участие противовоспалительных цитокинов, в частности *IL-1 β* , в механизме запуска аудиогенных приступов у мышей.

ФОТОСЕНСИТИВНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

Другой разновидностью рефлекторных эпилепсий является фотосенситивная эпилепсия (ФСЭ), впервые описанная в литературе в 1885 г., триггером которой выступает чаще всего прерывистая световая стимуляция [40]. Частота ФСЭ составляет около 2–5% всех пациентов с эпилептическими приступами, и встречается она в два раза чаще у детей, чем у взрослых [40, 41]. Фотосенситивность чаще встречается при идиопатической генерализованной эпилепсии, а в некоторых случаях, имеет место коморбидность состояний, когда судорожные приступы могут запускаться одновременно фото- и аудио-триггерами [42, 43]. Исследования семейных и близнецовых случаев свидетельствуют, что большая часть ФСЭ является генетически детерминированной [41].

Ранее молекулярно-генетические исследования фотосенситивной эпилепсии выявили кандидатные локусы на хромосомах 6 (6p21.2), 7 (7q32), 13 (13q31.3) и 16 (16p13) [41, 44]. Было отмечено, что выявленные геномные области содержат гены, которые участвуют в нейромодуляции коры головного мозга, например, гены, кодирующие метаболитные рецепторы глутамата (*GRM8* и *GRM4*), ГАМК-В-рецептор (*GABBR1*) и ацетилхолиновый мускариновый рецептор (*CHRM2*), а также гены калиевых каналов (*KCNK16* и *KCNK17*) и *ALDH5A1*, кодирующий фермент семейства альдегиддегидрогеназ. Ген *ALDH5A1*, по мнению исследователей, является перспективным геном-кандидатом, поскольку его дефицит нарушает деградацию ГАМК, и приводит к эпилепсии из-за накопления чрезмерных уровней ГАМК [45]. Более того, в литературе приведены данные о выявлении при анализе экзона гетерозиготной мутации в гене *ALDH5A1* у пациентки с фотосенситивной эпилепсией, переданной ей от родителей и приводящей к альтернативному сплайсингу мРНК, лишённой экзона 9 и, как следствие, к дефициту по гену *ALDH5A1* [46]. Нокаут по гену *GABRG2*, кодирующему ГАМК-А-рецептор в искусственно выведенной линии Данио Рерио (R23X), также демонстрирует фенотип, схожий с фоточувствительными приступами, подтверждая, что опосредованное ГАМК-ингибирование нейротрансмиссии обуславливает широкий спектр эпилепсий [47]. А нокаут по гену *KCNJ16*, кодирующему субъединицу калиевого канала, в линии крыс, приводил к формированию комплексного фенотипа, сопро-

вождающегося свето- и аудиогенной сенситивностью, а также чувствительностью к соли [43]. Вероятно мутации в генах, кодирующих каналы, изменяют возбудимость нейронов таким образом, что рефлекторные приступы могут запускаться в ответ на фото- и аудио-стимулы.

В индийском исследовании, проведенном на детях с лекарственно-устойчивой эпилепсией, сопровождающейся светочувствительностью, на основе таргетного экзомного секвенирования с использованием клинической панели генов эпилепсии, были обнаружены патогенные варианты генов *SCN1A*, *CHD2* и *CACNA1H* [48]. Примечательно, что мутации в гене *SCN1A* и в генах, кодирующих субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов (*CACNA1H* и *CACNA1A*), были выявлены и у пациентов с аудиогенной РЭ [18, 35].

В результате WES-анализа у пациентов с чувствительностью к свету выявились 11 уникальных вариантов данного гена, большинство из которых было отнесено к патогенным или потенциально патогенным [48]. Ген *CHD2* был также идентифицирован в качестве кандидата для ФСЭ еще в нескольких исследованиях, поскольку был единственным общим геном в перекрывающихся вариантах в области хромосомы 15q26.1. Также в этом исследовании на модельном объекте рыбок Данио Рерио авторы показали, что частичная потеря функции данного гена, участвующего в регуляции транскрипции, вызывала у рыб повышенную фоточувствительность. Поскольку ген *CHD2* не кодирует белки ионных каналов, возможно существует другой механизм возникновения повышенной возбудимости коры головного мозга [48, 49].

Еще один кандидатный ген был обнаружен в исследовании семейного случая ФСЭ, где у всех членов семьи была выявлена общая гетерозиготная мутация *R129C* в гене *SCNM1*, регулирующем сплайсинг потенциалзависимых натриевых каналов [50].

В другом исследовании у трех родственных пациентов с симптомами ювенильной миоклонической и затылочной фоточувствительной эпилепсий, а также мигрени были выявлены крупная несбалансированная транслокация (t(4;8) (p15.2; p23.2)) и делеция (5q12.3) [51]. В результате данной транслокации у пациентов функционировал только один аллель гена *CSMD1*, и была повышена экспрессия гена *STIM2*, в 3'UTR-область которого попал транслоцируемый регион. Кроме того, делеция в локусе 5q12.3 частично затрагивала ген *RGS7BP*, являющийся регуляторным белком, но в литературе не ассоциированный с эпилепсиями. Ген *CSMD1* является гомологом гена *CSMD3*, мутации в котором уже были ассоциированы с эпилепсией [52]. В другом исследовании на пациентах с коморбидной эпилепсией с фоточувствительными приступами из четырех семей, методом NGS и

сравнительной геномной гибридизации были выявлены три миссенс-варианта и одна делеция в гене *RORB* [53]. Анализ *in silico* предсказал патогенность всех миссенс-вариантов, делеция же, затрагивающая весь экзон, вероятнее всего может приводить к сдвигу рамки и укорачиванию белка. *RORB* экспрессируется в сетчатке, а также в нейронах таламо-кортикальной сети, лежащей в основе формирования приступов, и сочетание аномалии нейрональной и зрительной сетей может потенциально играть роль в усилении фоточувствительности [54]. При изучении пациентов из европейских референс-центров по эпилепсии с энцефалопатиями и с редким фоточувствительным триггером в виде закрытия глаз были выявлены 15 патогенных вариантов в гене *SYNGAP1*, 14 из которых были *de novo* [55]. На фоточувствительной эпилептической линии кур Фері была выявлена аутосомно-рецессивная мутация во втором интроне гена *SV2A*, продукт которого необходим для нормальной нейротрансмиссии [56]. Более того, у людей с труднокупируемыми случаями миоклонической эпилепсии были выявлены разные потенциально патогенные мутации в гене *SV2A* как в семейных случаях, так и *de novo* [57–60]. Мутации выявлены как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии, часто с заменых аминокислот, и их наличие важно учитывать при выборе тактики лечения, поскольку продукт этого гена является мишенью для противоэпилептического препарата левитирацетама, наличие же мутаций снижает его эффективность.

Интерес для исследования представляет тяжелая форма миоклонической эпилепсии с фотоconvulsиями, известная как болезнь Лафора, встречающаяся у людей и собак [61]. Известно, что различные патогенные мутации гена *NHLRC1* приводят к накоплению в нейронах и астроцитах аномального нерастворимого гликогена в телах Лафора и присутствуют у большинства пациентов с этой болезнью [62]. У разных пород собак с данной болезнью также была выявлена ранее известная мутация в гене *NHLRC1* (или *EPM2B*), приводящая к увеличенному числу копий повторяющейся последовательности *NHL* в гене, и, как следствие, к нарушению функционирования кодируемого геном фермента.

ЭПИЛЕПСИЯ ЕДЫ

Эпилепсия, вызываемая приемом пищи, относится к редким подтипам РЭ, с расчетной распространенностью 0.05–0.1% от всех эпилепсий [63]. Большая часть этих случаев была зарегистрирована в Южной Азии, в частности на о. Шри-Ланка, что позволяет предположить связь пищевой эпилепсии с этническими факторами, такими как пища или пищевые привычки, либо с локальным накоплением мутаций [64]. Еда является

сложным триггером, поскольку задействует сенсорные, соматосенсорные и психические раздражители, поэтому рефлекторные судороги, провоцируемые приемом пищи, могут включать в себя большое многообразие задействованных механизмов. По локализации наиболее распространенными являются фокальные приступы с нарушением чувствительности. Точный механизм таких приступов остается неизвестным. Однако наличие семейных эпизодов и географическая локализация данного подтипа, а также описание в ряде работ очаговых структурных изменений в определенных областях мозга свидетельствуют о генетической этиологии данного подтипа РЭ.

В результате исследования случая с ранним дебютом приступов после приема пищи была идентифицирована крупная делеция в гетерозиготном состоянии, расположенная в диапазоне 15q25.3–15q26.1 и затрагивающая 83 гена [65]. Поскольку у пациента данная делеция была ассоциирована с множественными тяжелыми анатомическими патологиями, на данном случае пищевой РЭ трудно идентифицировать механизм, который запускает такие приступы. Тем не менее некоторые из делетированных генов, в частности *CHD2* и *POLG*, были ранее ассоциированы с другими типами эпилепсий [66, 67]. Кроме того, выше упоминалось, что *CHD2* является геном-кандидатом для предрасположенности к ФСЭ [48].

Представляет интерес обнаружение мутации в гене *SYNGAP1* у пациентов, страдающих эпилепсией жевания/приема пищи с фокальными приступами и миоклонией век [68]. Ранее мутации в данном гене были ассоциированы только с несколькими формами идиопатической генерализованной эпилепсии, аутизмом, умственной отсталостью, энцефалопатией и задержкой психомоторного развития [69]. Кроме того, в литературе зарегистрирован уникальный случай дупликации гена *MESCP2*, выявленный у пациента, имеющего только судороги, вызываемые приемом пищи [70]. При этом известно, что синдром дупликации *MESCP2* является самостоятельным заболеванием, связанным с X-хромосомой [71]. Данный тип РЭ выявлен также у нескольких пациентов с синдромом Ретта, развитие которого связано с мутацией в гене *MESCP2* [72]. Поскольку кодируемый этим геном метил-связывающий белок MeCP2 участвует в регуляции экспрессии многих генов, а также в процессинге микроРНК, то это создает сложности в выявлении сигнальных путей, нарушение которых приводит именно к возникновению эпилепсии еды при приеме пищи.

ЭПИЛЕПСИЯ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ВОДОЙ

Еще одной редкой формой эпилепсии является РЭ, в качестве триггера для которой выступает

контакт с водой. При этом можно условно выделить эпилепсию купания (ЭК), когда приступы провоцируются принятием душа, независимо от температуры воды, и эпилепсию горячей воды (ЭГВ), где обязательным условием является попадание горячей воды выше 40°C на голову [73, 74]. Отдельно можно выделить более редкие триггеры в виде мытья рук и чистки зубов. Из всех типов РЭ, связанных с водой, наибольшее распространение имеет ЭГВ, впервые описанная в 1945 г. в Новой Зеландии и наиболее часто встречающаяся в Турции и Индии с частотой около 6.9% [7, 74].

ЭГВ и ЭК довольно долгое время относили к одному типу РЭ. Однако позже было показано, что эти состояния имеют разную генетическую основу, клинику и сопутствующую симптоматику, что позволяет достоверно выделить их в отдельные подтипы [73]. Так, в одном исследовании у всех пациентов с историей ЭК (12 пациентов из десяти неродственных семей) были найдены мутации в гене *SYN1*, находящемся на X-хромосоме, восемь из которых характеризовались как патогенные. При этом ни у одного из десяти пациентов с ЭГВ в этом гене вариантов не было обнаружено. Представляет интерес то, что каждый из пациентов с ЭК в пределах семьи имел свою уникальную мутацию, по большей части либо патогенную, либо потенциально патогенную, восемь из которых были впервые выявленными и передались пробандам от матерей, а одна мутация была *de novo*. Таким образом, пациентов с ЭК и ЭГВ объединяет лишь то, что такие приступы встречаются чаще в детском и молодом возрасте, а триггером выступает вода, однако механизмы патогенеза, вероятно, разные.

Помимо гена *SYN1* у пациентов, страдающих ЭК, были выявлены мутации еще в нескольких генах, в частности, методом NGS была обнаружена *de novo* миссенс-мутация в гене *CACNA1A*, c322A>G; p.(Ile108Val), ранее описанная как потенциально патогенная для других форм эпилепсии, в том числе и для рефлекторных приступов вздрагивания [74, 75]. Изменения в данном гене, кодирующем компонент кальциевого канала и экспрессирующемся в основном в нейронах, могут потенциально способствовать возникновению ЭК [76]. У другого пациента с энцефалопатией, задержкой психомоторного развития и ЭК методом WES был обнаружен миссенс-вариант в гене *GNAO1*, c.607G>A; p.(Gly203Arg), мутации в котором ранее уже были описаны у лиц с эпилептической энцефалопатией и двигательными расстройствами [75, 78]. Возникновение рефлекторных приступов и их лекарственной устойчивости при нарушениях в функционировании *GNAO1* вероятно могут быть связаны с изменениями в трансмембранной передаче сигналов, пресинаптическом торможении и возбудимости нейронов. Еще в одном случае у пациента с ЭК методом

WES был выявлен *de novo*-вариант в гене *NOVA2*, c.826del; p.(Leu276Cysfs*120), приводящий к усечению его продукта [75]. Данный ген, экспрессируемый в ЦНС, участвует в регуляции альтернативного сплайсинга, и сдвиг рамки считывания или усечение продукта в результате мутации приводит к тяжелым неврологическим синдромам, аутизму и аномалиям головного мозга [79]. В случае же рефлекторных судорог, их причиной, вероятнее всего, может являться повышенная возбудимость коры в следствие гаплонедостаточности гена *NOVA2*. Еще одним геном, мутация в котором была выявлена у ребенка с ЭК, является локализованный на X-хромосоме ген *CDKL5*, кодирующий белок циклин-киназаподобный 5, необходимый для создания нейронных сетей в мозге [80]. Мутации в данном гене хорошо известны и, чаще всего, приводят к редкому генетическому заболеванию, известному как эпилептическая энцефалопатия 2-го типа. Таким образом, гены *CACNA1A*, *GNAO1*, *NOVA2* и *CDKL5* могут рассматриваться в качестве генов-кандидатов, мутации в которых могут быть ассоциированы с возникновением ЭК.

Другим типом РЭ, триггером которой выступает вода, является эпилепсия горячей воды. Точный механизм, задействованный при ЭГВ, остается неизвестным, но есть данные о том, что у пациентов из Саудовской Аравии с данным типом судорог приступы нельзя было купировать противоэпилептическими средствами, а избегание приступов достигалось снижением температуры воды [7].

Было выдвинуто предположение о связи ЭГВ с нарушением функции терморегуляторного центра, из-за чего пациенты испытывают быстрое повышение системной температуры тела, либо с запаздыванием тормозящих механизмов при сильном и резком воздействии на соматосенсорные рецепторы. В обоих случаях речь идет о дисфункции вегетативной нервной системы [81]. В этом плане ЭГВ можно сравнить с фебрильными судорогами у детей при подъеме температуры тела [82]. Тем не менее, была выявлена значимая ассоциация ЭГВ с двумя локусами, расположенными на хромосомах 4 и 10 в диапазонах 4q24–q28 и 10q21.3–q22.3 соответственно, с вероятным аутосомно-доминантным типом, у пациентов с ЭГВ из Южной Индии, где данный тип эпилепсии встречается с максимальной частотой [83, 84]. Однако поиск пока не выявил потенциальных генов-кандидатов, лежащих в данных областях генома и относящихся к ионным каналам, переносчикам или играющих важную роль в нейрогенезе.

К редким триггерам для РЭ, связанной с водой, относится чистка зубов и мытье рук [5, 85–87]. Для приступов, вызванных чисткой зубов, методом WES была найдена ранее не описанная нонсенс-мутация в 12-м экзоне гена *SYN1*, c.1807C>T (p.Q603Ter) у китайского пациента, а также его

родственников [85]. Биоинформатическими методами было предсказано, что данная мутация, скорее всего, приводит к укорачиванию нейроспецифического фосфоропротеина с потерей его физико-химических свойств, поэтому была признана потенциально патогенной. Кроме того, рефлекторные приступы, возникающие в процессе мытья рук, были выявлены у ребенка с синдромом Пура, который обусловлен генетическими вариантами (мутации или микроделеции) в гене *PURA* на хромосоме 5 [86, 87]. В данном случае мутация также была выявлена в гене *PURA* с.783C>G p.[Tyr261*] и была ассоциирована с фенотипом, включающим в себя гипокинетически-ригидный синдром, являющийся частью клинической картины ранней стадии заболевания, и РП, состоящие из серии спазмов, вызванных мытьем рук [86].

ЭПИЛЕПСИЯ СНА

Аутосомно доминантная форма гипермоторной эпилепсии, связанная со сном (АДГЭСС), триггером которой выступает сон, это крайне редкая форма РЭ с гиперкинетическими фокальными приступами в фазу медленного сна, ранее известная как синдром ночной лобной эпилепсии, и встречающаяся с частотой около 1.8 на 10000 человек [88, 89]. Данное заболевание вызывает исследовательский интерес в связи со сложностью его дифференциальной диагностики от доброкачественных нарушений сна, и сложность купирования приступов у части пациентов. АДГЭСС встречается у лиц обоих полов и может дебютировать в любом возрасте, но чаще у детей и подростков. В 1995 г. в австралийской семье, члены которой страдали АДГЭСС, была впервые обнаружена миссенс мутация в гене *CHRNA4* с заменой аминокислоты серин на фенилаланин в кодирующей данным геном нейрональной альфа-4-субъединице никотинового ацетилхолинового рецептора [89]. В дальнейшем были найдены другие мутации в генах, кодирующих другие субъединицы данного рецептора, *CHRNA2* и *CHRNA2*, а также в том же гене *CHRNA4*, мутации в котором встречались в семейных случаях с ночной лобной эпилепсией [90]. Было высказано предположение, что данные мутации, изменяющие конформацию в трансмембранных областях белка, вероятно приводят к уменьшению кальций-зависимого ответа рецептора, либо к повышению его чувствительности к ацетилхолину [90]. При этом было выявлено благоприятное влияние никотина на купирование приступов, выявленных в случае мутаций данного типа генов, и это позволило предложить подходящую таргетную терапию в виде трансдермального введения никотина пациентам с мутациями в генах ацетилхолиновых рецепторов [91].

Позже для пациентов с АДГЭСС были обнаружены мутации в гене *KCNT1*, продукт которого принадлежит большому семейству белков калиевых каналов, что подтверждает предположение о генетической гетерогенности данного заболевания [92, 93]. Так, методом WES в данном гене у некоторых пациентов с АДГЭСС была обнаружена миссенс-мутация с.2782C>T (p.Arg928Cys), приводящая в том числе и к умственной отсталости, поведенческим и психическим расстройствам [92]. Кроме того, миссенс-мутации *de novo* в гене *KCNT1*, приводящие к замене аминокислот, были идентифицированы у младенцев со злокачественными мигрирующими парциальными приступами [93, 94]. Мутации отнесены к потенциально патогенным, поскольку функциональный анализ показал, что изменения в аминокислотах, которые вызывают мутации, могут приводить к усилению функционирования каналов во время деполяризации мембран и тем самым усиливать гипервозбудимость нейронов. Также, при исследовании некоторых спорадических случаев с АДГЭСС были обнаружены мутации в генах *DEPDC5* и *NPRL2*, кодирующих компоненты комплекса mTOR GATOR1, являющегося ключевым регулятором клеточного роста [95]. Так, мутации в гене *DEPDC5*, достигающие 5% от рассмотренных в исследовании случаев, приводили к сдвигу рамки считывания, что могло приводить к нарушениям в работе белка, являющегося ингибитором пути рапамицина (mTOR) [96]. Ранее мутации в этом гене были описаны в случае с семейной фокальной эпилепсией с варибельным очагом (FGEVF) [97]. Еще один кандидатный ген для ночной лобной эпилепсии был выявлен в исследовании двух спорадических случаев и пробандов из итальянской семьи, в ходе которого были описаны два новых нуклеотидных варианта в промоторе гена *CRH*, кодирующего кортикотропин-релизинг-гормон [98]. Функциональный анализ *in vitro* показал, что оба варианта изменяют уровень экспрессии белка. Расширение выборки пациентов с мутацией в этом гене и симптоматикой АДГЭСС позволило авторам предположить возможную корреляцию между изменениями экспрессии *CRH* и некоторыми особенностями течения заболевания, такими как возраст дебюта заболевания, ночные проявления судорог и типичная фрагментация сна.

Также методом WES в китайской семье с диагнозом АДГЭСС была выявлена новая миссенс-мутация в нейрональном гене *CABP4*, с.464G>A (p.G155D) [99]. Данный ген кодирует белок из семейства CABP кальций-связывающих белков, и мутации в этом гене приводят к врожденной стационарной ночной слепоте 2В-типа. С помощью биоинформатического анализа было предсказано, что данная мутация может изменять функцию белка. Авторы предположили, что нарушение функционирования гена *CABP4*, приводящее, веро-

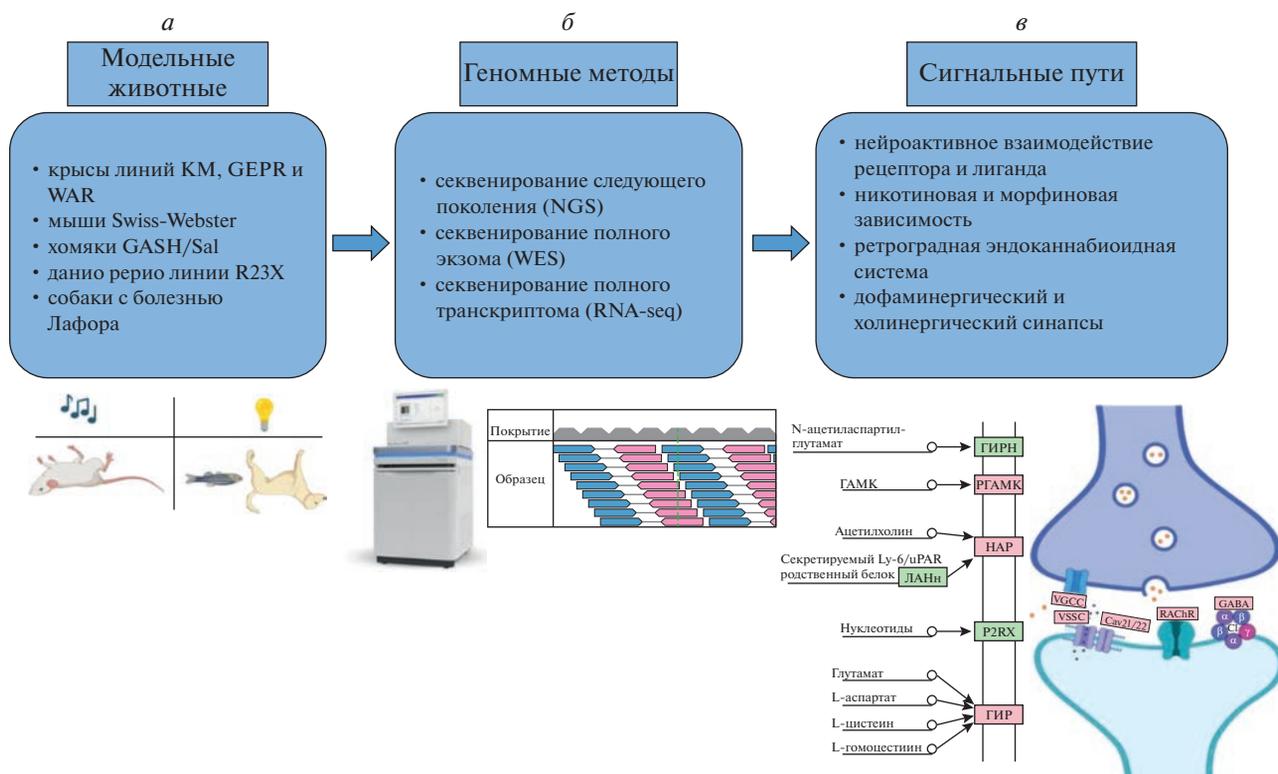


Рис. 1. Основные современные методы исследования генетических факторов рефлекторных эпилепсий. *а* – перечень основных модельных животных линий, используемых при исследовании генетических факторов РЭ, *б* – геномные методы, используемые для выявления генетических факторов, *в* – некоторые сигнальные пути, включающие в себя выявленные с помощью геномных методов кандидатные гены (ГИРН – глутаматный ионотропный рецептор НДМА, ГАМК – γ -аминомасляная кислота, РГАМК – рецептор глутамата и γ -аминомасляной кислоты, НАР – никотиновый ацетилхолиновый рецептор, P2RX – пуринергический рецептор, ГИР – глутаматный ионотропный рецептор, ЛА/Нн – лифоцитарный антиген/нейротоксин).

ятно, к снижению активации ионных каналов через нарушение высвобождения тормозящих нейротрансмиттеров, служит механизмом возникновения АДГЭСС.

РЕДКИЕ СЛУЧАИ РЕФЛЕКТОРНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ, ВЫЗВАННЫХ ДРУГИМИ ТРИГЕРАМИ

К редким и малоизученным случаям РЭ относится аноксическая эпилепсия или аноксико-эпилептические приступы, характеризующиеся эпилепсией, вызванной отсутствием кислорода. Впервые данный термин был введен в 1983 г. [100]. Является одним из редких последствий детского рефлекторного гипоксического обморока [101]. В исследовании на пяти пациентах с аноксической эпилепсией впервые были выявлены *de novo* мутации в гене *SCN8A* [102]. Для генетических вариантов, найденных у двоих из них, ранее была показана связь с другими эпилептическими фенотипами, что позволяет предположить роль дополнительного генетического фактора, детер-

минирующего развитие именно аноксических приступов [103, 104].

Эпилептические приступы, провоцируемые чтением или первичная эпилепсия чтения (ЭЧ) – один из самых редких эпилептических синдромов. Частота встречаемости ЭЧ варьирует у народов, использующих разные системы письменности: максимальна для систем с буквенным написанием и минимальна для систем с иероглифическим, впервые была описана в 1956 г. [6]. Проводилось несколько исследований на монозиготных близнецах и в семьях с историей эпилепсии чтения, но не было выявлено генетических факторов, ассоциированных с этим заболеванием [78].

Список основных кандидатных генов, ассоциированных с рефлекторной эпилепсией и упомянутых в обзоре, представлен в табл. 1. Схематическое изображение современных методов исследования генетических факторов рефлекторных эпилепсий, примеры используемых животных моделей и сигнальных путей с обнаруженными генами-кандидатами представлено на рис. 1.

Таблица 1. Гены-кандидаты, представленные в современных исследованиях в качестве генетических факторов, участвующих в РЭ

Тип РЭ	Ассоциированные гены/локусы у человека			Выявленные гены/локусы на животных-моделях
	ген (при наличии)	полное название кодируемого белка (при наличии)	локус	
Аудиогенная эпилепсия	<i>GABRA1</i>	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-1	chr 5: 161.85–161.9 Mb	Мышь <i>Mus musculus</i> : <i>EGR3</i> , <i>GABRA1</i> , <i>MASSI</i> , <i>ASP1</i> , <i>ASP2</i> , <i>ADGRL1</i> , <i>FMRI</i> , <i>VGLUT2</i> , <i>CCL3</i> , <i>GRIN2A</i> , <i>FOSB</i> , <i>JUNB</i> , <i>FOS</i> , <i>LGII</i> Хомяк <i>Mesocricetus auratus</i> : семейство <i>EGR</i> , <i>Prestin</i> , <i>CDH23</i> , <i>PCDN15</i> , <i>VGLUT1</i> , <i>VGLUT2</i> , <i>ASB14</i> , <i>MSH3</i> , <i>ARHGEF38</i> , <i>CACNA1a</i> , <i>ZEB2</i> , <i>GRIKI</i> Крысы <i>Rattus norvegicus</i> : семейство <i>EGR</i> , <i>KCNJ16</i> , <i>OXT</i> , <i>VGLUT2</i> , <i>NR2B</i>
	<i>LGII</i>	Leucine-rich glioma-inactivated protein 1	chr 10: 93.76–93.81 Mb	
	<i>SCN1A</i>	Sodium channel protein type 1 subunit alpha	chr 2: 165.98–166.15 Mb	
Фоточувствительная эпилепсия	<i>SCN1A</i>	Sodium channel protein type 1 subunit alpha	chr 2: 165.98–166.15 Mb	Курица <i>Gallus gallus</i> : <i>SV2A</i> Собака <i>Canis lupus familiaris</i> : <i>NHLRC1</i> Рыба <i>Danio rerio</i> : <i>GABRG2</i>
	<i>CHD2</i>	Chromodomain helicase DNA binding protein 2	chr 15: 92.9–93.03 Mb	
	<i>SYNGAP1</i>	Synaptic Ras GTPase-activating protein 1	chr 6: 33.42–33.45 Mb	
	<i>CSMD1</i>	CUB and sushi multiple domains 1	chr 8: 2.94–4.99 Mb	
	<i>STIM2</i>	Stromal interaction molecule 2	chr 4: 26.86–27.03 Mb	
	<i>RGS7BP</i>	Regulator of G protein signaling 7 binding protein	chr 5: 64.51–64.61	
	<i>RORB</i>	RAR related orphan receptor B	chr 9: 74.5–74.69 Mb	
			15q25.3–15q26.1	
			chr 6: 33.42–33.45 Mb	
			chr X: 47.57–47.62 Mb	
Эпилепсия еды	<i>SYNGAP1</i>	Synaptic Ras GTPase-activating protein 1	chr 6: 33.42–33.45 Mb	
	<i>SYN1</i>	Synapsin I	chr X: 47.57–47.62 Mb	
Эпилепсия купания/эпилепсия горячей воды	<i>PURA</i>	Purine rich element binding protein A	chr 5: 140.11–140.13 Mb	
	<i>CHRNA4</i>	Cholinergic receptor nicotinic alpha-4 subunit	chr 20: 63.34–63.38 Mb	
Эпилепсия сна	<i>SCN8A</i>	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 8	chr 12: 51.59–51.81 Mb	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, совокупность генетических данных, полученных при различных исследованиях рефлекторных эпилепсий, как на пациентах, так и на модельных животных, позволяет сделать вывод о том, что большая часть рефлекторных эпилепсий имеет сложную генетическую природу, и к одним и тем же симптомам могут приводить изменения, затрагивающие разные гены и разные механизмы. К основным молекулярно-генетическим факторам, которые вероятнее всего могут играть заметную роль в эпилептогенезе РЭ, относят каналопатию, возникающую в результате нарушения функционирования потенциалзависимых и рецепторных ионных каналов, дефектов в работе ферментов и регуляторных белков, а также мутаций в генах, кодирующих сигнальные адгезивные, цитоскелетные белки, компоненты репарации ДНК и мембранные транспортеры. Особого внимания заслуживают гены, меняющие свою экспрессию в нервной ткани. Кроме того, в реализации некоторых механизмов возникновения рефлекторных судорог задействованы, вероятно, провоспалительные медиаторы, ответственные за нейровоспаление.

Дальнейшие перспективы исследования генетических факторов, лежащих в основе рефлекторных эпилепсий, заключаются в объединении различных подходов, таких как омиксные технологии, геномное редактирование модельных животных для изучения реализации программы генотип-фенотип, а также применение оптогенетических методов анализа на животных-моделях с целью выявления участков мозга, наиболее затронутых при генезисе различного типа рефлекторных эпилептических приступов [105]. Эти подходы могут совместно обойти те ограничения, которые возникают при использовании отдельно каждого из них, и повысить эффективность поиска генов и механизмов, лежащих в основе патогенеза этого сложного и гетерогенного заболевания, что в свою очередь поможет в разработке новых стратегий лечения и профилактики, направленных на контроль над приступами и оптимизацию терапии пациентов с РЭ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (номер гранта 19-75-30039).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*. 2014. V. 55. № 4. P. 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
2. Dorothee G.A., Trenité K.-N. Provoked and reflex seizures: Surprising or common? // *Epilepsia*. 2012. V. 53. P. 105–113. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03620.x>
3. Okudan Z.V., Özkara Ç. Reflex epilepsy: Triggers and management strategies // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018. V. 14. P. 327–337. <https://doi.org/10.2147/NDT.S107669>
4. Koepp M.J., Caciagli L., Pressler R.M. et al. Reflex seizures, traits, and epilepsies: From physiology to pathology // *Lancet Neurol.* 2016. V. 15. № 1. P. 92–105. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00219-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00219-7)
5. Holmes G.L., Blair S., Eisenberg E. et al. Tooth-brushing-induced epilepsy // *Epilepsia*. 1982. V. 23. № 6. P. 657–661. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1982.tb05081.x>
6. Bickford R.G., Whelan J.L., Klass D.W., Corbin K.B. Reading epilepsy: Clinical and electroencephalographic studies of a new syndrome // *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 1956. 81st Meeting. P. 100–102.
7. Syed R. Hot water epilepsy: A rare form of reflex epilepsy // *J. Neurosci. Rural Practice*. 2010. V. 1. № 2. P. 99–101. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.71724>
8. Wei F., Yan L.M., Su T. et al. Ion channel genes and epilepsy: Functional alteration, pathogenic potential, and mechanism of epilepsy // *Neurosci. Bull.* 2017. V. 3. № 4. P. 455–477. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0134-1>
9. Steinlein O.K. Genetics and epilepsy // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2008. V. 10. № 1. P. 29–38. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.1/oksteinlein>
10. Garbuz D.G., Davletshin A.A., Litvinova S.A. et al. Rodent models of audiogenic epilepsy: Genetic aspects, advantages, current problems and perspectives // *Biomedicines*. 2022. V. 10. № 11. P. 29–34. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112934>
11. Perucca P., Bahlo M., Berkovic S.F. The genetics of epilepsy // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2020. V. 21. P. 205–230. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-120219-074937>
12. Wang J., Lin Z.J., Liu L. et al. Epilepsy-associated genes // *Seizure*. 2017. V. 44. P. 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.030>
13. Thakran S., Guin D., Singh P. et al. Genetic landscape of common epilepsies: Advancing towards precision in treatment // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 20. P. 77–84. <https://doi.org/10.3390/ijms21207784>
14. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology // *Epilepsia*. 2017. V. 58. № 4. P. 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
15. Chen Z., Brodie M.J., Liew D., Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-

- year longitudinal cohort study // *JAMA Neurol.* 2018. V. 75. № 3. P. 279–286.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
16. *Avanzini G.* Musicogenic seizures // *Ann. of the N. Y. Acad. of Sci.* 2003. V. 999. № 1. P. 95–102.
<https://doi.org/10.1196/annals.1284.008>
 17. *Critchley M.* Musicogenic epilepsy // *Brain.* 1937. P. 6013–6027.
 18. *Sanchez-Carpintero R., Patiño-Garcia A., Urrestarazu E.* Musicogenic seizures in Dravet syndrome // *Dev. Med. Child Neurol.* 2013. V. 55. P. 668–670.
<https://doi.org/10.1111/dmcn.12138>
 19. *Ding J., Li X., Tian H., Wang L. et al.* SCN1A mutation-beyond Dravet syndrome: A systematic review and narrative synthesis // *Front. Neurol.* 2021. V. 12. P. 743–726.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743726>
 20. *Michelucci R., Gardella E., De Haan G.J. et al.* Telephone-induced seizures: A new type of reflex epilepsy // *Epilepsia.* 2004. V. 45. P. 280–283.
<https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.39703.x>
 21. *Michelucci R., Mecarelli O., Bovo G. et al.* A de novo LGI1 mutation causing idiopathic partial epilepsy with telephone-induced seizures // *Neurology.* 2007. V. 68. № 24. P. 2150–2151.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000264932.44153.3c>
 22. *Brodtkorb E., Michler R.P., Gu W., Steinlein O.K.* Speech-induced aphasic seizures in epilepsy caused by *lgi1* mutation // *Epilepsia.* 2005. V. 46. P. 963–966.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.47104.x>
 23. *Nobile C., Michelucci R., Andrezza S. et al.* LGI1 mutations in autosomal dominant and sporadic lateral temporal epilepsy // *Hum. Mutat.* 2009. V. 30. P. 530–536.
<https://doi.org/10.1002/humu.20925>
 24. *Chabrol E., Navarro V., Provenzano G. et al.* Electroclinical characterization of epileptic seizures in leucine-rich, glioma-inactivated 1-deficient mice // *Brain.* 2010. V. 133. P. 2749–2762.
<https://doi.org/10.1093/brain/awq171>
 25. *Poletaeva I.I., Surina N.M., Kostina Z.A. et al.* The Krushinsky-Molodkina rat strain: The study of audiogenic epilepsy for 65 years // *Epilepsy Behav.* 2017. V. 71. P. 130–141.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.072>
 26. *Dailey J.W., Reigel C.E., Mishra P.K., Jobe P.C.* Neurobiology of seizure predisposition in the genetically epilepsy-prone rat // *Epilepsy Research.* 1989. V. 3. № 1. P. 3–17.
[https://doi.org/10.1016/0920-1211\(89\)90063-6](https://doi.org/10.1016/0920-1211(89)90063-6)
 27. *Garcia-Cairasco N., Umeoka E.H.L., Cortes de Oliveira J.A.* The Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain and its contributions to epileptology and related comorbidities: History and perspectives // *Epilepsy & Behavior.* 2017. V. 71. Pt. B. P. 250–273.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.001>
 28. *Garcia-Gomes M.S.A., Zanatto D.A., Galvis-Alonso O.Y. et al.* Behavioral and neurochemical characterization of the spontaneous mutation tremor, a new mouse model of audiogenic seizures // *Epilepsy Behav.* 2020. V. 105.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106945>
 29. *Sánchez-Benito D., Hyppolito M.A., Alvarez-Morujó A.J. et al.* Morphological and molecular correlates of altered hearing sensitivity in the genetically audiogenic seizure-prone hamster GASH/Sal // *Hear. Res.* 2020. V. 392.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.107973>
 30. *López-López D., Gómez-Nieto R., Herrero-Turrión M.J. et al.* Overexpression of the immediate-early genes *Egr1*, *Egr2*, and *Egr3* in two strains of rodents susceptible to audiogenic seizures // *Epilepsy Behav.* 2017. V. 71. Pt. B. P. 226–237.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.020>
 31. *Díaz-Casado E., Gómez-Nieto R., de Pereda J.M. et al.* Analysis of gene variants in the GASH/Sal model of epilepsy // *PLoS One.* 2020. V. 15. № 3.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229953>
 32. *Chernigovskaya E.V., Korotkov A.A., Dorofeeva N.A. et al.* Delayed audiogenic seizure development in a genetic rat model is associated with overactivation of ERK1/2 and disturbances in glutamatergic signaling // *Epilepsy Behav.* 2019. V. 99.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106494>
 33. *Chuvakova L.N., Funikov S.Yu., Rezyukh A.P. et al.* Transkriptome of the Krushinsky-Molodkina audiogenic rat strain and identification of possible audiogenic epilepsy-associated genes // *Front. Mol. Neurosci.* 2022. V. 14.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.738930>
 34. *Bertocchi I., Eltokhi A., Rozov A. et al.* Voltage-independent GluN2A-type NMDA receptor Ca²⁺ signaling promotes audiogenic seizures, attentional and cognitive deficits in mice // *Commun. Biol.* 2021. V. 4. № 59.
<https://doi.org/10.1038/s42003-020-01538-4>
 35. *Gonzalez D., Tomasek M., Hays S. et al.* Audiogenic seizures in the *Fmr1* Knock-Out mouse are induced by *Fmr1* deletion in subcortical, VGlut2-expressing excitatory neurons and require deletion in the inferior colliculus // *J Neurosci.* 2019. V. 39. № 49. P. 9852–9863.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0886-19.2019>
 36. *Skradski S.L., Clark A.M., Jiang H. et al.* A novel gene causing a mendelian audiogenic mouse epilepsy // *Neuron.* 2001. V. 31. P. 537–544.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00397-X](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00397-X)
 37. *Charizopoulou N., Lell A., Schradlers M. et al.* *Gipc3* mutations associated with audiogenic seizures and sensorineural hearing loss in mouse and human // *Nat. Commun.* 2011. V. 2. P. 201.
<https://doi.org/10.1038/ncomms1200>
 38. *Petrova N.V., Marakhonov A.V., Balinova N.V. et al.* Genetic variant c.245A>G (p.Asn82Ser) in *GIPC3* gene is a frequent cause of hereditary nonsyndromic sensorineural hearing loss in Chuvash population // *Genes.* 2021. V. 12.
<https://doi.org/10.3390/genes12060820>
 39. *Garcia-Gomes M.S.A., Yamamoto P.K., Massironi S.M.G. et al.* Alteration of hippocampal *Egr3*, GABA A receptors, $\text{Il-1}\beta$, Il6 and *Ccl3* expression in audiogenic tremor mice after seizure // *Epilepsy Behav.* 2022. V. 137. (Pt. A).
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108962>
 40. *Padmanaban V., Inati S., Ksendzovsky A., Zaghoul K.* Clinical advances in photosensitive epilepsy // *Brain*

- Research. 2019. V. 1703. P. 18–25.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.07.025>
41. *Tauer U., Lorenz S., Lenzen K.P. et al.* Genetic dissection of photosensitivity and its relation to idiopathic generalized epilepsy // *Ann. Neurol.* 2005. V. 57. P. 866–873.
<https://doi.org/10.1002/ana.20500>
 42. *Stephani U., Tauer U., Koeleman B. et al.* Genetics of photosensitivity (photoparoxysmal response): A review // *Epilepsia.* 2004. V. 4. P. 19–23.
<https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.451008.x>
 43. *Manis A.M., Palygin O., Isaeva E. et al.* KCNJ16 knockout produces audiogenic seizures in the Dahl salt-sensitive rat // *JCI Insight.* 2021. V. 6. № 1.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.143251>
 44. *Pinto D., Westland B., de Haan C.-J. et al.* Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal electroencephalographic response: Evidence for linkage on chromosomes 7q32 and 16p13 // *Hum. Mol. Genet.* 2005. V. 14. № 1. P. 171–178.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddi018>
 45. *Gupta M., Polinsky M., Senephansiri H. et al.* Seizure evolution and amino acid imbalances in murine succinate semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency // *Neurobiol. Dis.* 2004. V. 16. № 3. P. 556–562.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.04.008>
 46. *Dervent A., Gibson K.M., Pearl P.L. et al.* Photosensitive absence epilepsy with myoclonias and heterozygosity for succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency // *Clin. Neurophysiol.* 2004. V. 115. № 6. P. 1417–1422.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.01.002>
 47. *Liao M., Kundap U., Rosch R.E. et al.* Targeted knockout of GABA-A receptor gamma 2 subunit provokes transient light-induced reflex seizures in zebrafish larvae // *Dis. Model. Mech.* 2019. V. 12. № 11. P. 1–11.
<https://doi.org/10.1242/dmm.040782>
 48. *Menon R.N., Nambiar P.N., Keni R.R. et al.* Drug-resistant “Non-Lesional” visual sensitive epilepsies of childhood – electroclinical phenotype-genotype associations // *Neurol. India.* 2021. V. 69. № 6. P. 1701–1705.
<https://doi.org/10.4103/0028-3886.333508>
 49. *Galizia E.C., Myers C.T., Leu C. et al.* CHD2 variants are a risk factor for photosensitivity in epilepsy // *Brain.* 2015. V. 138. № 5. P. 198–207.
<https://doi.org/10.1093/brain/awv052>
 50. *Dorothee G.A., Trenité K.-N., Volkens L. et al.* Clinical and genetic analysis of a family with two rare reflex epilepsies // *Seizure.* 2015. V. 29. P. 90–96.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.020>
 51. *Crippa M., Malatesta P., Bonati M.T. et al.* A familial t(4;8) translocation segregates with epilepsy and migraine with aura // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020. V. 7. № 5. P. 855–859.
<https://doi.org/10.1002/acn3.51040>
 52. *Shimizu A., Asakawa S., Sasaki T. et al.* A novel giant gene CSMD3 encoding a protein with CUB and sushi multiple domains: A candidate gene for benign adult familial myoclonic epilepsy on human chromosome 8q23.3–q24.1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. V. 309. № 1. P. 143–154.
[https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)01555-9](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01555-9)
 53. *Sadleir L.G., de Valles-Ibáñez G., King C. et al.* Inherited RORB pathogenic variants: Overlap of photosensitive genetic generalized and occipital lobe epilepsy // *Epilepsia.* 2020. V. 61. P. e23–e29.
<https://doi.org/10.1111/epi.16475>
 54. *Liu H., Aramaki M., Fu Y., Forrest D.* Retinoid-related orphan receptor β and transcriptional control of neuronal differentiation // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2017. V. 125. P. 227–255.
<https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.11.009>
 55. *Lo Barco T., Kaminska A., Solazzi R. et al.* SYNGAP1-DEE: A visual sensitive epilepsy // *Clin. Neurophysiol.* 2021. V. 132. № 4. P. 841–850.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.01.014>
 56. *Douaud M., Feve K., Pituello F. et al.* Epilepsy caused by an abnormal alternative splicing with dosage effect of the SV2A gene in a chicken model // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 10.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026932>
 57. *Calame D.G., Herman I., Riviello J.J.* A *de novo* heterozygous rare variant in SV2A causes epilepsy and levetiracetam-induced drug-resistant status epilepticus // *Epilepsy Behav. Rep.* 2021. V. 7. № 15.
<https://doi.org/10.1016/j.ebr.2020.100425>
 58. *Wang D., Zhou Q., Ren L., Lin Y. et al.* Levetiracetam-induced a new seizure type in a girl with a novel SV2A gene mutation // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2019. V. 181. P. 64–66.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.03.020>
 59. *Serajee F.J., Huq A.M.* Homozygous mutation in synaptic vesicle glycoprotein 2A gene results in intractable epilepsy, involuntary movements, microcephaly, and developmental and growth retardation // *Pediatr. Neurol.* 2015. V. 52. V. 6. P. 642–646.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.011>
 60. *Van Vliet E.A., Aronica E., Redeker S. et al.* Decreased expression of synaptic vesicle protein 2A, the binding site for levetiracetam, during epileptogenesis and chronic epilepsy // *Epilepsia.* 2009. V. 50. № 3. P. 422–433.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01727.x>
 61. *Von Klopmann T., Ahonen S., Espadas-Santiuste I. et al.* Canine Lafora disease: An unstable repeat expansion disorder // *Life (Basel).* 2021. V. 11. № 7.
<https://doi.org/10.3390/life11070689>
 62. *Araya N., Takahashi Y., Shimono M. et al.* A recurrent homozygous NHLRC1 variant in siblings with Lafora disease // *Hum. Genome. Var.* 2018. V. 5. P. 16.
<https://doi.org/10.1038/s41439-018-0015-9>
 63. *Girges C., Vijaratnam N., Wirth T. et al.* Seizures triggered by eating – a rare form of reflex epilepsy: A systematic review // *Seizure.* 2020. V. 83. P. 21–31.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.013>
 64. *Seneviratne U., Seetha T., Pathirana R., Rajapakse P.* High prevalence of eating epilepsy in Sri Lanka // *Seizure.* 2003. V. 12. № 8. P. 604–605.
[https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(03\)00110-9](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(03)00110-9)
 65. *Vercellino F., Siri L., Brisca G. et al.* Symptomatic eating epilepsy: Two novel pediatric patients and review

- of literature // *Ital. J. Pediatr.* 2021. V. 47. № 1. P. 137. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01051-2>
66. *Suls A., Jaehn J.A., Kecskés A. et al.* De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* 2013. V. 93. № 5. P. 967–975. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.09.017>
 67. *Rahman S., Copeland W.C.* POLG-related disorders and their neurological manifestations // *Nat. Rev. Neurol.* 2019. V. 15. № 1. P. 40–52. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0101-0>
 68. *Von Stülpnagel C., Hartlieb T., Borggräfe I. et al.* Chewing induced reflex seizures (“eating epilepsy”) and eye closure sensitivity as a common feature in pediatric patients with SYNGAP1 mutations: Review of literature and report of 8 cases // *Seizure.* 2019. V. 65. P. 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.12.020>
 69. *Agarwal M., Johnston M.V., Stafstrom C.E.* SYNGAP1 mutations: Clinical, genetic, and pathophysiological features // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2019. V. 78. P. 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.08.003>
 70. *De Palma L., Boniver C., Cassina M. et al.* Eating-induced epileptic spasms in a boy with MECP2 duplication syndrome: Insights into pathogenesis of genetic epilepsies // *Epileptic Disorders.* 2012. V. 14. № 4. P. 414–417. <https://doi.org/10.1684/epd.2012.0546>
 71. *Ramocki M.B., Peters S.U., Tavyev Y.J. et al.* Autism and other neuropsychiatric symptoms are prevalent in individuals with MeCP2 duplication syndrome // *Ann. Neurol.* 2009. V. 66. № 6. P. 771–782. <https://doi.org/10.1002/ana.21715>
 72. *Martínez A.R., Colmenero M.I.A., Pereira A.G. et al.* Reflex seizures in Rett syndrome // *Epileptic Disord.* 2011. V. 13. № 4. P. 389–393. <https://doi.org/10.1684/epd.2011.0475>
 73. *Accogli A., Wiegand G., Scala M. et al.* Clinical and genetic features in patients with reflex bathing epilepsy // *Neurology.* 2021. V. 97. № 6. P. 577–586. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012298>
 74. *Satishchandra P.* Hot-water epilepsy // *Epilepsia.* 2003. V. 44. P. 29–32. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s1.14.x>
 75. *Krygier M., Zawadzka M., Sawicka A., Mazurkiewicz-Bełdzińska M.* Reflex seizures in rare monogenic epilepsies // *Seizure.* 2022. V. 97. P. 32–34. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.03.004>
 76. *Epi4K Consortium.* De novo mutations in SLC1A2 and CACNA1A are important causes of epileptic encephalopathies // *Am. J. Hum. Genet.* 2016. V. 99. № 2. P. 287–298. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.06.003>
 77. *Alehabib E., Esmaeilzadeh Z., Ranji-Burachaloo S. et al.* Clinical and molecular spectrum of P/Q type calcium channel Cav2.1 in epileptic patients // *Orphanet J. Rare Dis.* 2021. V. 16. P. 461. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02101-y>
 78. *Danti F.R., Galosi S., Romani M. et al.* GNAO1 encephalopathy: Broadening the phenotype and evaluating treatment and outcome // *Neurol. Genet.* 2017. V. 3. № 2. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000143>
 79. *Mattioli F., Hayot G., Drouot N. et al.* De novo frame-shift variants in the neuronal splicing factor NOVA2 result in a common C-terminal extension and cause a severe form of neurodevelopmental disorder // *Am. J. Hum. Genet.* 2020. V. 106. № 4. P. 438–452. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.02.013>
 80. *Peikes T., Hartley J., Mhanni A. et al.* Reflex seizures in a patient with CDKL5 deficiency disorder // *Can. J. Neurol. Sci.* 2019. V. 46. № 4. P. 482–485. <https://doi.org/10.1017/cjn.2019.29>
 81. *Ullal G.R., Satishchandra P., Shankar S.K.* Hyperthermic seizures: An animal model for hot water epilepsy // *Seizure.* 1996. V. 5. № 3. P. 221–228. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(96\)80040-9](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(96)80040-9)
 82. *Fukuda M., Morimoto T., Nagao H., Kida K.* Clinical study of epilepsy with severe febrile seizures and seizures induced by hot water bath // *Brain Dev.* 1997. V. 19. № 3. P. 212–216. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(96\)00564-5](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(96)00564-5)
 83. *Ratnapriya R., Satishchandra P., Kumar S.D. et al.* A locus for autosomal dominant reflex epilepsy precipitated by hot water maps to chromosome 10q21.3-q22.3 // *Hum. Genet.* 2009. V. 125. P. 541–549. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0648-3>
 84. *Ratnapriya R., Satishchandra P., Dilip S. et al.* Familial autosomal dominant reflex epilepsy triggered by hot water maps to 4q24-q28 // *Hum. Genet.* 2009. V. 126. № 5. P. 677–683. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0718-6>
 85. *Zhou Q., Wang J., Xia L., Li R. et al.* SYN1 mutation causes X-linked toothbrushing epilepsy in a Chinese family // *Front. Neurol.* 2021. V. 20. № 12. 736977. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.736977>
 86. *Reijnders M.R.F., Janowski R., Alvi M. et al.* PURA syndrome: Clinical delineation and genotype-phenotype study in 32 individuals with review of published literature // *JMG.* 2017. V. 55. № 2. P. 1–10. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104946>
 87. *Solazzi R., Fiorini E., Parrini E. et al.* Early-onset bradykinetic rigid syndrome and reflex seizures in a child with PURA syndrome // *Epileptic Disord.* 2021. V. 23. № 5. P. 745–748. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1328>
 88. *Menghi V., Bissulli F., Tinupir F., Nobili L.* Sleep-related hypermotor epilepsy: Prevalence, impact and management strategies // *Nat. and Sci. of Sleep.* 2018. V. 10. P. 317–326. <https://doi.org/10.2147/NSS.S152624>
 89. *Tinuper P., Bisulli F., Cross J.H. et al.* Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy // *Neurology.* 2016. V. 86. № 19. P. 1834–1842. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002666>
 90. *Steinlein O.K., Mulley J.C., Propping P. et al.* A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha-4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy // *Nat. Genet.* 1995. V. 11. № 2. P. 201–203. <https://doi.org/10.1038/ng1095-201>
 91. *Villa C., Colombo G., Meneghini S. et al.* CHRNA2 and nocturnal frontal lobe epilepsy: Identification and

- characterization of a novel loss of function mutation // *Front. Mol. Neurosci.* 2019. V. 12. P. 17. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00017>
92. *Brodtkorb E., Myren-Svelstad S., Knudsen-Baas K.M., et al.* Precision treatment with nicotine in autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy (ADSHE): An observational study of clinical outcome and serum cotinine levels in 17 patients // *Epilepsy Res.* 2021. V. 178. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106792>
93. *Heron S.E., Smith K.R., Bahlo M. et al.* Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy // *Nat. Genet.* 2012. V. 44. № 11. P. 1188–1190. [10.1038/ng.2440](https://doi.org/10.1038/ng.2440)
94. *Barcia G., Fleming M.R., Deligniere A. et al.* De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy // *Nat. Genet.* 2012. V. 44. № 11. P. 1255–1259. <https://doi.org/10.1038/ng.2441>
95. *Licchetta L., Pippucci T., Baldassari S. et al.* Sleep-related hypermotor epilepsy (SHE): Contribution of known genes in 103 patients // *Seizure.* 2020. V. 74. P. 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.11.009>
96. *Bar-Peled L., Chantranupong L., Cherniack A.D. et al.* A tumor suppressor complex with GAP activity for the rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1 // *Science.* 2015. V. 340. № 6136. P. 1100–1106. <https://doi.org/10.1126/science.1232044>
97. *Dibbens L., de Vries B., Donatello S. et al.* Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci // *Nat. Genet.* 2013. V. 45. P. 546–551. <https://doi.org/10.1038/ng.2599>
98. *Combi R., Dalprà L., Ferini-Strambi L., Tenchini, M.L.* Frontal lobe epilepsy and mutations of the corticotropin-releasing hormone gene // *Ann. Neurol.* 2005. V. 58. P. 899–904. <https://doi.org/10.1002/ana.20660>
99. *Chen Z., Wang C., Zhuo M. et al.* Exome sequencing identified a novel missense mutation c.464G>A (p.G155D) in Ca²⁺-binding protein 4 (CABP4) in a Chinese pedigree with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy // *Oncotarget.* 2017. V. 8. P. 78940–78947. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20694>
100. *Horrocks I.A., Nechay A., Stephenson J.B.P. et al.* Anoxic-epileptic seizures: Observational study of epileptic seizures induced by syncopes // *Arch. Dis. Child.* 2005. V. 90. P. 1283–1287. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.075408>
101. *Appleton R.E.* Reflex anoxic seizures // *BMJ.* 1993. V. 24. № 307(6898). P. 214–215. <https://doi.org/10.1136/bmj.307.6898.214>
102. *Ranza E., Z'Graggen W., Lidgren M. et al.* SCN8A heterozygous variants are associated with anoxic-epileptic seizures // *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2020. V. 182A. P. 1209–1216. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61513>
103. *Anand G., Collett-White F., Orsini A. et al.* Autosomal dominant SCN8A mutation with an unusually mild phenotype // *EJPN.* 2016. V. 20. № 5. P. 761–765. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.015>
104. *Gardella E., Becker F., Möller R.S. et al.* Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an SCN8A mutation // *Ann. Neurol.* 2016. V. 79. № 3. P. 428–436. <https://doi.org/10.1002/ana.24580>
105. *Cela E., Sjöström P.J.* Novel optogenetic approaches in epilepsy research // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00947>

Genetic Factors of Reflex Epilepsies

N. A. Dudko^{a, b, *}, S. S. Kunizheva^{a, b, c}, T. V. Andreeva^{a, b, c}, I. Yu. Adrianova^b, and E. I. Rogaeva^{a, c, d}

^aCenter for Genetics and Life Science, “Sirius” University of Science and Technology, Krasnodar region, pgt. Sirius, 354340 Russia

^bVavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

^cCenter for Genetics and Genetic Technologies, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234 Russia

^dDepartment of Psychiatry, UMass Chan Medical School, Worcester, MA, 01545 USA

*e-mail: dudko@rogaevlab.ru

Reflex epilepsy is a relatively rare form of epilepsy, occurring only in five percent of all cases of this disease. The genetic factors of reflex epilepsy are diverse and, in general, poorly studied. This review examines the main results obtained in recent years in the study of molecular genetic factors of reflex epilepsy, including new data on the mechanisms of genetic regulation in reflex epilepsy caused by triggers such as audio and video stimulation, food consumption, reading, contact with water and hypoxia. The results obtained in studies on animal models and patients using next-generation sequencing technology are presented.

Keywords: reflex epilepsy, genetic factors, audiogenic seizures, photosensitivity, hot water epilepsy.