

Секция «Психология»

**Возможности патогенетической терапии при синдроме умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X**

**Тюшкевич Светлана Анатольевна**

*Кандидат наук*

*Московский городской психолого-педагогический университет, НОЦ  
нейробиологической диагностики наследственных психических заболеваний детей и  
подростков, Москва, Россия  
E-mail: tyushkevichsv@yandex.ru*

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ (грант МК-5980.2012.6) и является частью работы, посвященной созданию модели сопровождения детей с синдромом ломкой хромосомы X.

Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, (Fragile X Syndrome, FXS) является моногенным наследственным заболеванием, характеризующимся нарушением когнитивного развития и проявлением расстройств аутистического спектра. Распространенность заболевания достаточно высока: по различным оценкам частота встречаемости среди лиц мужского пола составляет от 1:4000 до 1:2500. FXS развивается в результате мутации гена FMR1 в хромосоме X. Биологическая основа заболевания кроется в нарушении процессов «возбуждение-торможение» в нервных клетках, что приводит к нарушению синаптической пластичности, которая необходима при обучении и закреплении новых навыков. Современные молекулярно-биологические данные дают полное описание патогенеза заболевания: обычно при полной мутации гена FMR1 срабатывает механизм запрета считывания информации с гена из-за того, что метильные группы (СН3) изменяют конфигурацию промотора и транскрипция гена FMR1 практически прекращается. Морфологические исследования на моделях животных показали, что отсутствие белка FMRP (продукта гена FMR1) приводит к недоразвитию дендритных шипиков и нарушению их структуры, в целом они имеют «незрелый» вид [1]. Такие же нарушения были обнаружены и при морфологическом исследовании мозга умерших больных с этим синдромом.

Белок FMRP является РНК-связывающим и транспортным белком, регулирующим трансляцию многих посредников, важных для синаптической пластичности, нейрональной миграции и нейрогенеза. Особое значение для когнитивного развития имеет механизм, связанный с метаботропным глутаматным рецептором (mGluR5), который участвует в регуляции синаптических связей [2]. Белок FMRP является ингибитор метаботропного глутаматергического рецептора, отвечающего за долговременную депрессию. Отсутствие белка приводит к ее увеличению и ослаблению синаптических контактов и даже синаптической элиминации. Длительная депрессия в здоровом развивающемся мозге необходима для удаления синаптических связей, не получающих нервных импульсов извне. В то же время, синаптические связи, к которым приходят нервные импульсы, становятся прочнее за счет длительной потенциации. Для осуществления указанного процесса, зависящего от mGluR5-рецепторов, необходим белковый синтез, который в норме подавляется FMRP. Таким образом, в норме FMRP прерывает длительную депрессию, которая при его отсутствии у больных с синдромом FXS резко усиливается, приводя к сохранению слабых синаптических связей. Предполагается, что такие рас-

стройства, наблюдаемые у больных с синдромом FXS, как эпилепсия, умственная отсталость, чрезмерная чувствительность к тактильным стимулам и трудности социального взаимодействия, связаны с увеличением mGluR5-активности и усилением длительной депрессии [2,3].

В настоящий момент научное сообщество пытается на основе патогенеза заболевания разработать адекватную медикаментозную терапию. В этих целях исследуются влияние антагонистов глутаматергического рецептора и агонистов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)-рецепторов. Данные проведенных исследований на животных моделях показали, что происходит восстановление синаптических шипиков, способности к обучению и улучшению поведения. В настоящее время опубликованы результаты второго этапа масштабного исследования по клиническим испытаниям препарата Arbaclofen, являющийся агонистом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), у больных с FXS в возрасте от 5 до 50 лет. Было показано значительное улучшение социального взаимодействия у этих больных [4].

В зарубежной литературе имеются также данные по применению у пациентов с FXS препарата Фенобам. В настоящее время (с 2008 года) Фенобам проходит исследования как препарат для лечения пациентов с ломкой X-хромосомой и первые данные указывают на улучшение поведенческой симптоматики при синдроме FXS [5]. Другие антагонисты mGlu5-рецепторов исследуются на животных, и клинические исследования по ним будут доступны в ближайшее время.

Таким образом, можно утверждать, что полноценная эффективная коррекционно-развивающая работа не возможна без медикаментозной терапии, целью которой является восстановление и создание биологических предпосылок для успешного усвоения и закрепления приобретаемых знаний и навыков.

На базе НОЦ нейробиологической диагностики наследственных психических заболеваний детей и подростков МГППУ (2012г.) нами были получены предварительные данные по оценке эффективности патогенетической терапии у детей с FXS. На первом этапе приняло участие 3 мальчика в возрасте 15-17 лет с генетически подтвержденным синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (FXS). Оказалось, что на фоне медикаментозной коррекции (продолжительность курса составил 1 месяц приема Arbaclofen, являющийся агонистом гамма-аминомасляной кислоты) улучшился показатель «Социализация» шкалы адаптивного поведения Вайнленда (Vineland Adaptive Behavior Scale) у всех испытуемых. Также были отмечены положительные изменения в поведении детей по результатам авторской экспертной оценки ранговой шкалы клинических проявлений: улучшилось внимание (на 1-2 балла), в свободном поведении стало меньше двигательных стереотипий (на 2 балла), в речи отмечалось сокращение эпизодов эхололий (на 2 балла). В картине ЭЭГ также была зафиксирована позитивная динамика биоэлектрической активности головного мозга в виде снижения тета-ритма в теменно-центральных отведениях и увеличении альфа-ритма в затылочных областях коры головного мозга. Проведенное динамическое обследование с помощью когнитивных тестов (применялся тест интеллекта КАВС-II: Kaufman Assessment Battery for Children, Second Edition) не выявило изменений. Таким образом, полученные первые предварительные данные на выборке российских детей подтверждаются данными зарубежных исследований о положительном эффекте Arbaclofen на улучшение социального взаимодействия при данной синдромальной патологии. Необходимы

дальнейшие исследования в данном направлении с привлечением большего количества испытуемых разных возрастов для получения статистически достоверных результатов.

### **Литература**

1. Huber KM, Gallagher SM, Warren ST, Bear MF. Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X mental retardation. *Proc Natl Acad Sci U SA*. A.2002;99(11):7746–7750.
2. Bagni C, et al. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4314-4322.
3. Dyer-Friedman J, et al. Genetic and environmental influences on the cognitive outcomes of children with fragile X syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(3):237–244.
4. Berry-Kravis EM, et al. Effects of STX209 (arbaclofen) on neurobehavioral function in children and adults with fragile X syndrome: A randomized, controlled, Phase 2 trial. *Sci Transl Med*. 2012;4(152):152ra127.
5. Berry-Kravis E, et al. A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome. *J Med Genet*. 2009;46(4):266–271.