Симптоматическая и патогенетическая терапия пациентов с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (синдром Мартина—Белл)

К.К. ДАНИЛИНА, Н.Л. ГОРБАЧЕВСКАЯ*

ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, Москва; Московский государственный психолого-педагогический университет, Москва

Symptomatic and pathogenetic pharmacotherapy of patients with Fragile X linked mental retardation (Martin—Bell syndrome)

K.K. DANILINA, N.L. GORBACHEVSKAYA

Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; Moscow State University of Psychology and Education, Moscow

Ключевые слова: *синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, синдром Мартина—Белл, наследственные заболевания нервной системы, патогенетическая терапия, симптоматическая терапия.*

Key words: *Fragile X linked mental retardation, Martin—Bell syndrome, hereditary diseases of the nervous system, pathogenetic therapy, symptomatic therapy.*

Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (Fragile X Syndrome, FRAXA, синдром Мартина—Белл) — это наследственное заболевание, сопровождающееся нарушением развития нервной системы с относительно высокой частотой в популяции, достигающей 1:2500—1:4000 среди лиц мужского пола и 1:8000 среди лиц женского пола.

В качестве главного этиологического фактора при этом заболевании выступает дефицит белка FMRP (fragile X mental retardation protein) из-за нарушения функционирования гена *FMR1* [1, 2]. Синдром был впервые описан в 1943 г. Мартином и Белл в семье, в которой с большим постоянством встречались случаи сцепленной с полом умственной отсталости с характерными фенотипическими проявлениями. В 1969 г. H. Lubs обнаружил хромосомный маркер на длинном плече хромосомы X — пробел в субтеломерном участке (Xq27.3), что и дало название синдрому: «синдром ломкой X-хромосомы». Verkerk и соавт. в 1991 г. картировали участок ДНК, который является геном синдрома ломкой X-хромосомы, названный *FMR1* (Fragile X Mental Retardation — 1). В промоторе этого гена наблюдается различное число тринуклеотидных CGG-повторов (цитозин-гуанин-гуанин). У здоровых индивидов число таких повторов варьирует от 6 до 52, при этом белок FMRP вырабатывается в достаточном количестве. Когда число повторов находится в границах от 54 до 200, имеет место так называемое премутационное состояние, при котором экспрессия белка несколько снижается и наблюдается существенное (в 2—8 раз) увеличение уровня матричной РНК гена *FMR1.* Эта РНК обладает токсическими свойствами и вызывает атрофию мозга, разрушение белого вещества, образование специфических включений в нейронах и астроцитах, что приводит к возникновению синдрома тремора и атаксии, сцепленного с ломкой хромосомой X (FXTAS), у пациентов с премутацией в пожилом возрасте. В детской популяции премутация FRAXA проявляется дефицитом внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройствами аутистического спектра, трудностями школьного обучения. При полной мутации гена *FMR1*, когда число повторов CGG превышает 200, практически прекращается выработка белка и проявляется полный фенотип FRAXA. Белок FMRP более всего представлен в дендритных шипиках, цитоплазме и эндоплазматическом ретикулуме. Он является РНК-связывающим и транспортным белком,

© К.К. Данилина, Н.Л. Горбачевская, 2014

*e-mail: gorbachevskay@yandex.ru

регулирующим трансляцию многих посредников, важных для синаптической пластичности. В норме белок FMRP ингибирует трансляцию этих посредников, и его отсутствие приводит к их увеличению. FMRP — ингибитор метаботропного глутаматергического рецептора (mGlu5R).

Отсутствие белка FMRP приводит к ослаблению синаптических контактов и даже синаптической элиминации, что и является причиной специфического поведенческого фенотипа: выраженной гиперактивности с нарушением внимания, эмоциональным проблемам, высокому уровню тревожности, существенным проблемам в социальном взаимодействии, гиперчувствительности к сенсорным стимулам. Пациенты испытывают значительные трудности в планировании, переключении внимания, решении зрительно-пространственных задач. Интеллект существенно снижен: у большинства пациентов мужского пола IQ не превышает 50, у представительниц женского пола интеллект выше, так как у них наряду с хромосомой X, содержащей мутантный ген, имеется нормальная копия хромосомы X, но они испытывают значительные трудности в решении математических задач. Для этого синдрома характерен феномен антиципации — накопления в последующих поколениях больных с полным фенотипом.

Своевременная диагностика синдрома FRAXA позволяет осуществлять первичную профилактику, т.е. предотвращать рождение детей с этим тяжелым заболеванием в семье. Для этого заболевания известен прогноз, который может стать более оптимистичным при применении патогенетически обусловленной терапии. Медикаментозная терапия у пациентов с синдромом FRAXA включает как симптоматическое лечение, так и терапию, основанную на понимании патогенеза заболевания. В настоящий обзор включены публикации, в которых приводятся результаты как симптоматической, так и патогенетически обоснованной терапии.

Симптоматическая терапия

Поскольку у подавляющего большинства пациентов с синдромом FRAXA выявляются дефицит внимания и гиперактивность, симптоматическое лечение направлено на уменьшение этих симптомов. Наиболее часто применяемой группой препаратов у пациентов мужского пола являются стимуляторы [2]. Они в 70% случаев успешно корригируют гиперактивность, импульсивность и отвлекаемость у пациентов, особенно у мальчиков. Несмотря на популярность этой группы лекарств, их эффективность и побочные эффекты значительно отличаются у разных больных [2]. В частности, чем старше пациент, тем ниже его ответ на стимуляторы, что исследователи связывают с возрастным повышением тревожности и уменьшением гиперактивности [3]. Лечение детей младше 5 лет с FRAXA представляет особую сложность. Стимуляторы у детей этого возраста часто вызывают повышенную раздражительность и усиливают другие поведенческие проблемы, поэтому в таких случаях применяются агонисты α-адренорецепторов, такие как клонидин и гуанфацин [4]. Применение α-2-агонистов адренорецепторов, как считается, уменьшает амплитуду ответа нервной системы на сенсорный стимул и дает хорошие результаты при лечении мальчиков с FRAXA [4].

В обзоре эффективности монотерапии клонидином, проведенном A. Hagerman и соавт. [5], более 60% родителей детей с FRAXA подтвердили его эффективность в коррекции поведенческих проблем ребенка; около 20% признали этот препарат умеренно эффективным. Среди изменившихся под влиянием клонидина параметров были названы гиперактивность, гипервозбудимость, проблемы с концентрацией внимания. Но в ряде исследований было отмечено, что побочным эффектом этого препарата были расстройства сна.

Гуанфацин эффективен при СДВГ, гипервозбудимости не только у детей с FRAXA, но и у детей с другими вариантами нарушений развития [6]. Он менее седативен, чем клонидин, и имеет более длительный период полувыведения, что позволяет применять его в более низких дозах [7].

Для уменьшения гиперактивности используют также L-карнитин, который по химическому строению можно рассматривать как производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Он содержится в биологических системах как в свободном виде, так и в форме О-ацильных эфиров, включая ацетил-L-карнитин. Основная роль карнитина заключается в том, что он участвует в транспорте жирных кислот внутрь митохондрий, где они окисляются с высвобождением заключенной в них энергии. Было проведено 2 контролируемых клинических исследования [6, 7] применения L-карнитина в дозах от 20 до 50 мг/кг в день у детей мужского пола с FRAXA. Оба исследования показали эффективность L-карнитина в коррекции нарушений внимания, гипервозбудимости, гиперактивности.

Такие характерные для пациентов с FRAXA симптомы, как нарушение настроения, повышенный уровень тревожности и обсессивно-компульсивные расстройства, корригируются, как и при других заболеваниях, с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Они эффективно снижают агрессию, уменьшая проявления социофобии, тревожности и вспышек гнева. В обычных дозах они вызывают улучшение состояния более чем у 50% пациентов [8, 9]. Разброс в выраженности эффекта связан с генетическим полиморфизмом в уровне регуляции обмена серотонина. Так, пациенты мужского пола с FRAXA, гомози-

готные по признаку «длинного транспортера серотонина», характеризовались наиболее деструктивным и агрессивным поведением по сравнению с пациентами, гомозиготными по признаку «короткого транспортера серотонина»; и они же давали наибольший ответ на терапию СИОЗС [10]. Однако при лечении СИОЗС у пациентов могут наблюдаться такие побочные симптомы, как беспокойство, перепады настроения, гиперактивность и периоды неуправляемого поведения. Наиболее часто их вызывает флуоксетин, поэтому он не рекомендуется к применению у пациентов с выраженной гиперактивностью [11].

Для купирования таких симптомов, как агрессия, аутистическое поведение и психотические вспышки с самоповреждением, у пациентов с FRAXA обычно применяют атипичные антипсихотические средства, так, имеются данные [12] об эффективности арипипразола. При его применении отмечалось снижение раздражительности, агрессивного поведения, перепадов настроения. У части пациентов с FRAXA как мужского, так и женского пола одновременно с этим наблюдалось улучшение устойчивости внимания, уменьшались персеверации и повышалась учебная успеваемость. Однако в качестве побочных эффектов отмечалось повышение ажитации и тревоги, поэтому эти препараты должны применяться в небольших дозах [13]. Наиболее часто у пациентов с FRAXA применяется рисперидон. При лечении антипсихотическими препаратами могут возникать побочные эффекты — увеличение массы тела, седация, тошнота, запор, нарушение толерантности к глюкозе и поздние дискинезии.

Одним из симптомов FRAXA является повышенный риск судорожных пароксизмов; они наблюдаются у лиц мужского пола с частотой от 13 до 18% и 5% — у лиц женского пола [14, 15]. Наиболее уязвимым в этом отношении периодом является возраст между 6 мес и 4 годами. Кроме того, у многих пациентов без клинической манифестации эпилепсии обнаруживается судорожная активность на ЭЭГ. Эта активность обычно исчезает при назначении антиконвульсантов. Наиболее часто применяются карбамазепин и препараты вальпроевой кислоты [16] как снижающие тревожность, уменьшающие перепады настроения и имеющие наименьшее количество побочных эффектов. Поскольку синдром FRAXA ассоциируется с гипотонией, гиперпластичностью соединительной ткани, а также поведенческими и когнитивными проблемами, это следует принимать во внимание при выборе препарата [17].

Патогенетически обусловленная терапия

Поскольку феномен «ломкости» хромосомы X у пациентов с FRAXA наблюдался в среде, дефицитной по фолиевой кислоте, были проведены исследования, обнаружившие у пациентов с этим синдромом дефицит фолатов. В связи с этим было опробовано применение фолиевой кислоты для лечения FRAXA: первые исследования были проведены в 1983 г., последующие — в 1991—1992 гг. [18—20]. Однако большинство проведенных исследований не показало существенных различий между основными группами и плацебо; только 1 из них выявило увеличение среднего IQ в подгруппе из 8 пациентов [2].

Как было показано в большом количестве исследований на животных [21—24], фенотип при FRAXA формируется под влиянием избыточного возбуждения mGlu5R. Так, в частности, было показано, что повышенная активность этих рецепторов препятствует возникновению потенциала действия, т.е. существенно нарушает синаптическую передачу. Именно это является ключевым моментом, приводящим к когнитивному дефициту и поведенческим нарушениям [25]. Поэтому используются препараты, избирательно действующие на соответствующие рецепторы. Наиболее известный из них — 2-метил-6(фенилэтинил)-пиридин [22]. В настоящее время изучается несколько антагонистов глутаматных рецепторов, действие которых сфокусировано на коррекции таких клинических симптомов, как тревожные расстройства, гиперактивность и судорожные пароксизмы [24, 26—28]. Так, проходит контролируемое исследование препарат фенобам [29]. Изначально он был синтезирован как анксиолитик, но впоследствии у него были обнаружены свойства антагониста mGlu5-рецепторов [30] (данные клинических испытаний этого препарата будут доступны позднее).

Еще одна группа препаратов может влиять на метаботропные глутаматергические рецепторы — это препараты лития. Они влияют на регуляцию сигнального пути фосфолипазы С через ингибирование обмена инозитолфосфата и изменение ферментной активности фосфолипазы С [31—33]. Поскольку этот сигнальный путь используется mGlu-рецепторами для активации дендритной трансляции, литий теоретически может уменьшать их избыточный синтез при FRAXA. Более того, литий ингибирует 3β-гликогенсинтетазу-киназу, которая также связана с mGlu-опосредованной трансляцией отдельных протеинов по дополнительным сигнальным путям [21]. Исследования, проведенные на животных, показали, что на фоне приема препаратов лития улучшается социализация животных, что проявляется появлением поведения ухаживания, улучшением кратковременной и иконической памяти и снижением частоты припадков у животных. Исследование E. Berry-Kravis и соавт. [34] пациентов с FRAXA мужского пола показало значительное улучшение поведения, адаптации и памяти уже через 2 мес после начала лечения литием. Таким об-

разом, патогенетическая терапия, направленная на уменьшение активности mGluR5, продолжает активно исследоваться, и на этом пути могут быть достигнуты определенные успехи.

Другое направление исследований связано с предположением, что повышенный уровень тревожности при FRAXA является следствием гипервозбудимости миндалины мозга в результате снижения активности ГАМК. В свое время это обусловило применение в качестве антиспастического средства при параличах баклофена. Его действие связано с активным R-энантиомером R-баклофена [35, 36]. Кроме того, баклофен использовался и как препарат для лечения аддикций (из-за своего влияния на ГАМК-рецепторы). Его преимущество состоит в том, что он снижает тревожность без эйфории, поэтому не вызывает привыкания. Его применение у пациентов с синдромом FRAXA было начато в 2006 г. K. Roberts и соавт. [37], которые использовали его для коррекции рвоты, но отметили при этом улучшение поведения и снижение тревожности. Сейчас синтезирован R-баклофен, который имеет значительно больший терапевтический потенциал, чем ранее применявшийся S-баклофен (примерно в 10 раз). R-баклофен влияет практически на все симптомы, характерные для рассматриваемого синдрома, — гиперактивность, судорожные пароксизмы, стереотипное поведение, обсессивно-компульсивные расстройства и агрессию [38, 39]. Его действие опосредовано метаботропными рецепторами ГАМК, которая является одним из главных нейротрансмиттеров в ЦНС [40]. Оказалось, что баклофен ингибирует нейрональный пресинаптический выброс глутамата [41], что, в свою очередь, уменьшает избыточное возбуждение mGlu5-рецепторов [23, 42]. Исследования показали специфические изменения у большинства пациентов с FRAXA, что свидетельствует о том, что лечение баклофеном имеет значительный потенциал [37, 43]. В настоящее время компания «Seaside Therapeutics» проводит несколько исследований препарата STX209 [44], который содержит только активный энантиомер баклофена [45]. Уже получены доказательства [46] эффективности этого препарата в улучшении социального функционирования пациентов с синдромом FRAXA.

Исследования на животных продемонстрировали, что STX209 улучшает как неврологические, так и поведенческие показатели. Применение этого препарата у пациентов с FRAXA [47] показало улучшение по следующим шкалам: Aberrant Behavior Checklist — шкала раздражительности; шкала проблем в отношениях с родителями; Social Avoidance — шкала социального избегания. В подгруппах пациентов с более выраженными нарушениями было улучшение по шкале социализации Вайнлэнда и по шкале социального избегания. STX209 хорошо переносился пациентами, частота появления таких побочных эффектов, как седация и головная боль, была всего 8% [48]. Кроме того, STX209 не увеличивал раздражительность у пациентов с FRAXA [49].

Предполагается, что в 2013 г. большинство клинических исследований STX209 будет завершено и препарат выйдет на рынок. Но есть данные о том, что в настоящее время многие семьи уже применяют баклофен для коррекции поведенческих расстройств у своих детей с FRAXA, ибо препарат находится в открытой продаже в аптеках.

Таким образом, можно выделить несколько подходов к осуществлению патогенетически обусловленной терапии.

Блокирование внешнего сигнального пути трансляции

В этом случае речь идет об ингибировании с помощью препаратов (фенобам, STX107, AFQ056, RO4917523). На этом пути отмечены значительные достижения. Исследование фенобама находится во второй (II-а) фазе, исследование препарата AFQ056 — в начале фазы III, препарата RO4917523 — в фазе II, а для препарата STX107 закончена фаза I. Во всех перечисленных исследованиях отмечена определенная положительная динамика состояния больных.

Блокирование внутреннего сигнального пути трансляции

В данном случае имеется в виду ингибирование обмена GSK3β и PI с помощью препаратов лития. Проведенное открытое исследование показало улучшение у больных поведения, адаптивных навыков и памяти.

Ингибирование активности индивидуальных белков, связанных с синдромом FRAXA

Здесь используется ингибирование MMP9 с помощью препарата миноциклин. На базе небольшого открытого исследования отмечено улучшение поведения пациентов с FRAXA.

Активация поверхностных АМПА-рецепторов

Для этого используются ампакины CX516 и CX614. Для первого препарата закончена II фаза исследования. Не выявлено достоверного улучшения поведенческих и когнитивных функций, возможно, из-за низкой дозы препарата.

Использование других синаптических белков

Используются агонисты ГАМК-В-рецепторов (баклофен) и ГАМК-А-рецепторов (ганалоксон) и антихолиностеразный препарат (доназепил). Во всех случаях наблюдалось улучшение социального взаимодействия и речевой активности, а доназепил

улучшал и когнитивные способности пациентов с этим синдромом.

Дальнейшее развитие исследований в этом направлении может дать более веские обоснования для патогенетической фармакологической терапии у пациентов с синдромом FRAXA. Особое внимание уделяется созданию средств с положительным действием на психиатрические и неврологические симптомы при их минимальной способности вызывать побочные эффекты [50].

Поскольку большинство поведенческих проблем у пациентов с синдромом FRAXA являются вторичными по отношению к симптому гипервозбуждения в ответ на сенсорные стимулы [51], то дополнительно к фармакологическому лечению необходимо проведение работы с социальным окружением пациента с целью обеспечения для него комфорта в его взаимодействии с другими людьми [52]. Сочетание поведенческой и медикаментозной терапии важно для достижения более выраженного эффекта во всех случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Amaria R.N., Billeisen L.L., Hagerman R.J.* Medication use in fragile X syndrome. Ment Health Asp Dev Disabil 2001; 4: 4: 143—147.
2. *Hagerman R.J., Murphy M.A., Wittenberger M.D.* A controlled trial of stimulant medication in children with the fragile X syndrome. Am J Med Genet 1988; 30: 1—2: 377—392.
3. *Garber K.B., Visootsak J., Warren S.T.* Fragile X syndrome. European Journal of Human Genetics 2008; 16: 666—672.
4. *Hagerman R.J.* Medical follow-up and pharmacotherapy; in R.J. Hagerman, P.J. Hagerman (eds): Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment and Research, 3rd edn. Baltimore: The Johns Hopkins University Press 2002; 287—338.
5. *Hagerman R.J., Riddle J.E., Roberts L.S., Brease K., Fulton M.* A survey of the efficacy of clonidine in fragile X syndrome. Dev Brain Dysfunct 1995; 8: 4—6: 336—344.
6. *Hunt R.D., Arnsten A.F.T., Asbell M.D.* An open trial of guanfacine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatr 1995; 34: 1: 50—54.
7. *Newcorn J.H., Schulz K., Harrison M., DeBellis M.D., Udarbe J.K., Halperin J.M.* α_2-Adrenergic agonists: neurochemistry, efficacy, and clinical guidelines for use in children. Pediatr Clin North Am 1998; 45: 5: 1099—1122.
8. *Berry-Kravis E., Potanos K.* Psychopharmacology in fragile X syndrome: present and future. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2004; 10: 1: 42—48.
9. *Hagerman R.J., Fulton M.J., Leaman A., Riddle J., Hagerman K., Sobesky W.* A survey of fluoxetine therapy in fragile X syndrome. Dev Brain Dysfunct 1994; 7: 155—164.
10. *Hessl D., Tassone F., Cordeiro L. et al.* Brief report: aggression and stereotypic behavior in males with fragile X syndrome: moderating secondary genes in a «single gene» disorder. J Autism Dev Disord 2008; 38: 1: 184—189.
11. *Hammerness P.G., Vivas F.M., Geller D.A.* Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric psychopharmacology: a review of the evidence. J Pediatr 2006; 148: 2: 158—165.
12. *Li M., Budin R., Fleming A.S., Kapur S.* Effects of novel antipsychotics, amisulpiride and aripiprazole, on maternal behavior in rats. Psychopharmacology (Berl) 2005; 181: 3: 600—610.
13. *Hagerman R.J.* Lessons from fragile X regarding neurobiology, autism, and neurodegeneration. J Dev Behav Pediatr 2006; 27: 63—74.
14. *Berry-Kravis E.* Epilepsy in fragile X syndrome. Dev Med Child Neurol 2002; 44: 11: 724—728.
15. *Ribacoba Montero R., Salas Puig J., Fernández Toral J., Fernán-dez Martínez J.M., Moral Rato M.* Fragile X syndrome and epilepsy [in Spanish] Neurologia 1995; 10: 2: 70—75.
16. *Musumeci S.A., Ferri R., Elia M., Colognola R.M., Bergonzi P., Tassinari C.A.* Epilepsy and fragile X syndrome: a follow-up study. Am J Med Genet 1991; 38: 2—3: 511—513.
17. *Incorpora G., Sorge G., Sorge A., Pavone L.* Epilepsy in fragile X syndrome. Brain Dev 2002; 24: 8: 766—769.
18. *Brown W.T., Jenkins E.C., Friedman E., Brooks J., Cohen I.L., Duncan C., Hill A.L., Malik M.N., Morris V., Wolf E.* Folic acid therapy in the fragile X syndrome. Am J Med Genet 1984; 17: 289—297.
19. *Carpenter N.J., Barber D.H., Jones M., Lindley W., Carr C.* Controlled six-month study of oral folic acid therapy in boys with fragile X-linked mental retardation. Am J Med Genet 1983; 35: 82.
20. *Fisch G.S., Cohen I.L., Gross A.C., Jenkins V., Jenkins E.C., Brown W.T.* Folic acid treatment of fragile X males: a further study. Am J Med Genet 1988; 30: 393—399.
21. *Bauchwitz R.* GSK3 inhibitors and mGluR5 antagonists can produce an additive rescue of fragile X mouse phenotypes; Presented at the 10th International Fragile X Conference; Atlanta, GA 2006.
22. *Bear M.F., Huber K.M., Warren S.T.* The mGluR theory of fragile X mental retardation. Trends Neurosci 2004; 27: 370—377.
23. *Fattore L., Cossu G., Martellotta M.C., Fratta W.* Baclofen antagonizes intravenous self-administration of nicotine in mice and rats. Alcohol Alcohol 2002; 37: 495—498.
24. *Hagerman R.J., Jackson A.W., Levitas A., Braden M., McBogg P., Kemper M., McGavran L., Berry R., Matus I., Hagerman P.J.* Oral folic acid versus placebo in the treatment of males with the fragile X syndrome. Am J Med Genet 1986; 23: 241—262.
24. *Yan Q.J., Rammal M., Tranfaglia M., Bauchwitz R.P.* Suppression of two major fragile X syndrome mouse model phenotypes by the mGluR5 antagonist MPEP. Neuropharmacology 2005; 49: 7: 1053—1066.
25. *Dölen G., Osterweil E., Rao B.S. et al.* Correction of fragile X syndrome in mice. Neuron 2007; 56: 6: 955—962.
26. *Gasparini F., Lingenhohl K., Stoehr N. et al.* 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. Neuropharmacology 1999; 38: 10: 1493—1503.
27. *Slassi A., Isaac M., Edwards L. et al.* Recent advances in non-competitive mGlu5 receptor antagonists and their potential therapeutic applications. Curr Top Med Chem 2005; 5: 897—911.
28. *Tucker B., Richards R.I., Lardelli M.* Contribution of mGluR and Fmr1 functional pathways to neurite morphogenesis, craniofacial development and fragile X syndrome. Hum Mol Genet 2006; 15: 23: 3446—3458.
29. *Berry-Kravis E., Hessl D., Coffey S., Hervey C., Schneider A., Yuhas J., Hutchison J., Snape M., Tranfaglia M., Nguyen D., Hagerman R.* A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome. J Med Genet 2009; 46: 4: 266—271.
30. *Porter R.H., Jaeschke G., Spooren W. et al.* Fenobam: a clinically validated nonbenzodiazepine anxiolytic is a potent, selective, and noncompetitive mGlu5 receptor antagonist with inverse agonist activity. J Pharmacol Exp Ther 2005; 315: 2: 711—721.
31. *Berridge M.J.* The Albert Lasker Medical Awards: inositol trisphosphate, calcium, lithium, and cell signaling. JAMA 1989; 262: 13: 1834—1841.
32. *Larsen G.A., Berg-Johnsen J., Moe M.C., Vinje M.L.* Calcium-dependent protein kinase C activation in acutely isolated neurons during oxygen and glucose deprivation. Neurochem Res 2004; 29: 10: 1931—1937.
33. *Takei K., Shin R.M., Inoue T., Kato K., Mikoshiba K.* Regulation of nerve growth mediated by inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in growth cones. Science 1998; 282: 5394: 1705—1708.
34. *Berry-Kravis E., Sumis A., Hervey C. et al.* Open-label treatment trial of lithium to target the underlying defect in fragile X syndrome. J Dev Behav Pediatr 2008; 29: 4: 293—302.
35. *Olpe H.R., Demiéville H., Baltzer V., Bencze W.L., Koella W.P., Wolf P., Haas H.L.* The biological activity of d- and l-baclofen (Lioresal). Eur J Pharmacol 1978; 52: 133—136.
36. *Wang L., Hagerman R., Rathmell B., Wang P., Berry-Kravis E.* Arbaclofen treatment is associated with global behavioral improvement in fragile X syndrome (FXS): results of a randomized, controlled phase 2 trial. 2010 An-

nual Meeting of the Society for Developmental and Behavioral Pediatrics 2010, Boston, Massachusetts.

37. *Roberts K., Carpenter R.L., Bear M.F.* Patent application title: Methods of Treating Fragile X Syndrome. Publication date: 2012-05-17. http://www.faqs.org/patents/app/20120122986
38. *Hill D.R., Bowery N.G.* 3H-baclofen and 3H-GABA bind to bicuculline-insensitive GABA B sites in rat brain. Nature 1981; 290: 149—152.
39. *Johnston G.A., Hailstone M.H., Freeman C.G.* Baclofen: stereoselective inhibition of excitant amino acid release. J Pharm Pharmacol 1980; 32: 230—231.
40. *Henry J.L.* Effects of intravenously administered enantiomers of baclofen on functionally identified units in lumbar dorsal horn of the spinal cat. Neuropharmacology 1982; 21: 1073—1083.
41. *Bowery N.G., Hill D.R., Hudson A.L., Doble A., Middlemiss D.N., Shaw J., Turnbull M.* Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. Nature 1980; 283: 92—94.
42. *Haas H.L., Greene R.W., Olpe H.R.* Stereoselectivity of L-baclofen in hippocampal slices of the rat. Neurosci Lett 1985; 55: 1—4.
43. *Mclennan Y., Polussa J., Tassone F., Hagerman R.* Fragile X Syndrome. Curr Genomics 2011; 12: 3: 216—224.
44. http://www.fragilex.org/research/clinical-trials-opportunities-for-families/ongoing-clinical-trials-for-fragile-x/
45. *Berry-Kravis E.M., Hessl D., Rathmell B. 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.
46. *Hagerman R., Lauterborn J., Au J., Berry-Kravis E.* Fragile X syndrome and targeted treatment trials. Results Probl Cell Differ 2012; 54: 297—335.
47. *Rueda J.-R., Ballesteros J., Tejada M.-I.* Systematic review of pharmacological treatments in fragile X syndrome. BMC Neurol 2009; 9: 53.
48. *Hall S.C.* Treatments for Fragile X Syndrome: A Closer Look at the Data. Dev Disabil Res Rev 2009; 15: 4: 353—360.
49. *Hagerman R.J., Berry-Kravis E., Kaufmann W.E. et al.* Advances in the treatment of fragile X syndrome. Pediatrics 2009; 123: 1: 378—390.
50. *Torrioli M.G., Vernacotola S., Mariotti P. et al.* Double-blind, placebo-controlled study of l-acetylcarnitine for the treatment of hyperactive behavior in fragile X syndrome [letter]. Am J Med Genet 1999; 87: 4: 366—368.
50. *Reiss A., Hall S.S.* Fragile X syndrome: assessment and treatment implications. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am 2007; 16: 663—675.
51. *Tsiouris J.A., Brown W.T.* Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. CNS Drugs 2004; 18: 687—703.
51. *Torrioli M.G., Vernacotola S., Peruzzi L. et al.* A double-blind, parallel, multicenter comparison of l-acetylcarnitine with placebo on the attention deficit hyperactivity disorder in fragile X syndrome boys. Am J Med Genet A 2008; 146: 7: 803—812.
52. *Cornish K., Turk J., Hagerman R.* The fragile X continuum: new advances and perspectives. Journal of Intellectual Disability Research 2008; 52: 6: 469—448.