

ГЕРИАТРИЯ

“Пробл. старения и долголетия”, 2010, 19, № 2.- С.142-151

УДК 616.899-053.9-08+616.12-008.331.1

АГОНИСТ ГАММА-РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЮЩИХ ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПЕРОКСИСОМ, — ПИОГЛИТАЗОН КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ СЕНИЛЬНОЙ ДЕМЕНЦИИ

С. М. Расин

Научно-исследовательский институт иммунологии и аллергологии ТОВ,
36003 Полтава

Обследовано 42 80-летних женщины с начальными проявлениями болезни Альцгеймера в сочетании с сосудистой деменцией. Показано, что прием пиоглитазона (агониста гамма-рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом — *PPAR-γ*) в дозе 30 мг/сут в течение 16-17 недель улучшает когнитивные и нейрофизиологические функции, снижает инсулинорезистентность и системное воспаление. При этом отмечено снижение как систолического, так и диастолического артериального давления, концентрации общего холестерина и атерогенных липопротеинов. Полученные результаты наряду с последними данными литературы свидетельствуют о важной роли *PPAR-γ* в патогенезе сенильной деменции и возможности профилактического и лечебного применения агонистов *PPAR-γ* при этой патологии.

Ключевые слова: гамма-рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, пиоглитазон, сенильная деменция.

Синтетические агонисты гамма-рецепторов, активирующие пролиферацию пероксисом (*PPAR-γ*), — тиазолидиноны (ТЗД), или глитазоны, которые вошли в клиническую практику в конце 90-х годов, широко применяются для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) [22, 27]. В настоящее время в Украине разрешены к использованию два препарата — розиглитазон (Авандиа, *GlaxoSmithKline*, США) и пиоглитазон (Пиоглар, *Renbaxy*, Индия) [4]. Препараты этой группы не только снижают уровень гликемии, но и позитивно влияют на липидный профиль, артериальное давление, снижают уровень системного воспаления (СВ), инсулинорезистентности (ИР) и оксидативный стресс (перекисное окисление

липидов) [7]. Системные эффекты ТЗД осуществляются благодаря активации *PPAR-γ* — ядерных транскрипционных факторов, способных регулировать транскрипцию множества генов, участвующих в метаболизме жиров, углеводов, энергетическом гомеостазе и активности иммунокомпетентной ткани различных органов и систем (в том числе, микроглии и астроцитов головного мозга) [29].

Существенный рост заболеваемости болезнью Альцгеймера (БА) — основной формы сенильной деменции (СЕД) [6] — и отсутствие эффективных методов ее профилактики и лечения [17] обусловили интенсивные исследования патогенеза БА, которые привели к пониманию роли СВ [19], ИР [15] и метаболического синдрома (МС) в развитии этой патологии, что поставило вопрос о возможности применения ТЗД для профилактики и лечения БА [11].

В научной литературе накоплен значительный экспериментальный и клинический материал о важной роли *PPAR-γ* в физиологии и патологии центральной нервной системы (ЦНС) [29]. Имеются некоторые данные, позволяющие считать агонисты *PPAR-γ* перспективными препаратами для профилактики и лечения БА и других заболеваний ЦНС, в патогенезе которых ведущую роль играет СВ: рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона, сосудистой деменции (СоД) [29]. В Украине подобные исследования не проводились.

Цель работы — изучить влияние пиоглитазона (ПГ) на когнитивные функции и значения некоторых показателей СВ, ИР и метаболизма в группе 80-летних женщин с начальными проявлениями БА в сочетании с СоД.

Обследуемые и методы. В Горбаневском гериатрическом пансионате (г. Полтава) обследованы 42 женщины в возрасте ($80 \pm 1,4$) лет. С целью диагностики БА все они прошли психиатрическое, нейропсихологическое, нейропсихометрическое, неврологическое, МРТ, а также всестороннее общеклиническое и лабораторное обследование.

Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями МКБ-10 [6]. Основными данными для постановки диагноза служили жалобы женщин на прогрессирующую в течение последних 1-5 лет постепенную потерю памяти и расстройства других когнитивных функций (трудности в произношении и понимании речи, планировании повседневной деятельности, распознавании предметов и лиц и др.), подтвержденные и дополненные родственниками или соседями, а также медперсоналом пансионата, длительно наблюдавшим за ними. Таким образом, психопатологическая характеристика всех обследованных полностью соответствовала критериям диагностики БА МКБ-10 и *NINCDS-ADRDA*, *DSM-IV* (APA, 1994), *CERAD* [1].

Учитывали данные психопатологического обследования (проведенного нами в кооперации со штатным психиатром и психологом пансионата), согласно которому больные этой группы соответствовали 1 стадии в тесте клинической оценки деменции (*CDR-1*) и 4 стадии в тесте оценки общего снижения (*GDS-4*), а также результаты психометрического тестирования: минимальный тест психического состояния (*MMSE*) — ($19.3 \pm 1,2$) баллов; то есть у обследуемых была выявлена БА 1 стадии (легкое нарушение по МКБ-10). При этом исключали иные

возможные причины деменции делирий и тяжелую депрессию (псевдодеменцию). В то же время, у них отмечали и критерии СоД. Артериальная гипертензия (АГ) легкой степени выявлена у 23 женщин, средней степени — у 19. В связи с этим больные постоянно или периодически получали гипотензивную терапию (каптоприл, адельфан). Ишемическая болезнь сердца в форме стенокардии напряжения 1-2 функционального класса отмечена у 12 женщин. Больные с тяжелой АГ, перенесшие обширный инсульт или инфаркт миокарда, в исследование не включались. Это позволяет считать данную группу больными БА в сочетании с СоД, что соответствует современным эпидемиологическим [21] и патоморфологическим [10] данным о взаимосвязи этих форм деменции.

Необходимо отметить, что все 42 больные этой группы имели повышенный индекс массы тела (ИМТ) — $(29 \pm 0,91)$ кг/м², высокий исходный уровень холестерина — $(6,6 \pm 1,1)$ ммоль/л, триглицеридов — (149 ± 11) мг/л, бета- и пребета-липопротеинов — 75 ммоль/л, а также высокий уровень ИР по показателям С-пептида крови — $(4,8 \pm 0,5)$ нг/л. 3 женщины страдали СД2 легкой степени, 4 — нарушенной толерантностью к углеводам по данным постпрандиальной гликемии. То есть, у них имел место МС, что служило основанием для назначения им ПГ как средства, успешно преодолевающего ИР [27].

20 женщин из этой группы с установленным диагнозом БА 1 стадии получали ПГ в дозе 30 мг ежедневно в течение 16-17 недель на фоне привычной антигипертензивной терапии. 22 аналогичные по всем демографическим и клиническим показателям женщины с такой же степенью когнитивных нарушений служили контрольной группой и получали стандартную терапию АГ.

Биохимические показатели функции печени, почек, липидного и пуринового обмена, а также уровень кальция крови определяли на автоматическом анализаторе “*Chemistry Analyzer Minaray*” (Япония) с использованием стандартных тест-систем. Контроль качества осуществляли системой “Биоконт С” (Харьков, Украина). Количество С-реактивного белка (СРБ) определяли модифицированной тестовой системой “СРБ-латекс” (Харьков, Украина) [8]. Уровень в крови фибриногена, общее количество лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли рутинными методами. С-пептид определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы “*Bergu*” США на иммуноферментном анализаторе “*STAT FAX-303*” (США).

Статистическую обработку результатов исследований проводили с применением критериев Стьюдента и Фишера.

Результаты и их обсуждение. За время наблюдений не было отмечено побочных эффектов и осложнений при приеме ПГ. Напротив, установлено снижение числа обращений за медицинской помощью получавших ПГ. В течение последних 2 мес приема препарата 20 больных этой группы обратились к врачу-терапевту 38 раз, тогда как 33 больные, не получавшие ПГ, обращались 97 раз ($\chi^2 = 5,8, P < 0,01$). Отмечено также более ровное, спокойное поведение больных при ПГ-терапии, ни одна из которых не перешла в группу с более тяжелыми когнитивными нарушениями, тогда как из 33 больных, не получавших ПГ, 3 женщины

перешли в стадию умеренных нарушений (*CDR-2*, *GDS-5*). Одна больная, у которой когнитивное снижение быстро прогрессировало, умерла при явлениях острой сердечной недостаточности. Через 4 недели после начала лечения ПГ отмечено благотворное влияние на амнестические и интеллектуальные функции, которое проявилось в улучшении запоминания слов и названия предметов ($P < 0,05$), а также в тенденции к улучшению ориентировки в месте и времени ($P < 0,1$). Несмотря на проводимую терапию, ухудшение когнитивных способностей отмечено в 4 случаях. Через 16 недель после начала лечения отмечено явное улучшение всех психопатологических проявлений (рис. 1).

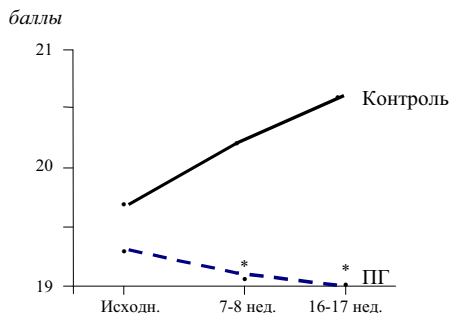


Рис. 1. Динамика когнитивных функций в процессе лечения пиоглитазоном по данным теста *MMSE*; * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

Большинство исследований влияния глитазонов на когнитивные функции были проведены в экспериментах *in vitro* и *in vivo*; при этом установлено снижение образования и увеличение клиренса β -амилоидного пептида [12, 16], уменьшение тау-фосфорилирования в *CHOh4R* в клеточных культурах [9] и уменьшение явлений нейродегенерации [23]. *W. A. Pedersen* и соавт. [25] выявили уменьшение дефицита памяти и способности к обучению у мышей линии *Tg2576* при приеме розиглитазона. Установлено полное восстановление цереброваскулярных функций у старых трансгенных мышей с БА при приеме ПГ и антиоксидантов [23].

У больных БА розиглитазон оказывал положительное влияние, но только у лиц без *ApoE4*-аллеля [26, 30]. Однако применение розиглитазона ограничивают сообщения о его негативном влиянии на сердечно-сосудистую систему (в частности, на повышение смертности от инфаркта миокарда [24]), в то время как ПГ снижает значения этого показателя. Кроме того, ПГ в отличие от розиглитазона проникает через гематоэнцефалический барьер [30].

Объективными показателями функционального состояния мозга являются данные компьютерной картированной ЭЭГ (КЭЭГ). Нами было изучено влияние терапии ПГ на функциональное состояние мозга больных по данным КЭЭГ (табл. 1).

Как было установлено нами ранее (работа в печати), показатели КЭЭГ, позволяющие дифференцировать лиц одной и той же возрастной группы с явлениями деменции со здоровыми, — это коэффициенты плотности мощности

Таблица 1

Влияние терапии пиоглитазоном на значения показателей КЭЭГ у больных БА ($n = 18, M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения
Ч- α , Гц	$7,8 \pm 0,05$	$8,3 \pm 0,05^*$
КМД	$1,2 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,02^*$
КМТ	$0,89 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,04^*$

Примечание: * — $P < 0,01$ по сравнению со значениями показателя до лечения.

дельта/альфа (КМД) и тета-альфа (КМТ), значения которых у больных увеличены в 1,4-1,7 раза. У больных также снижена средняя частота альфа-ритма (Ч- α) на 5-7 %.

Как видно из табл. 1, через 16 недель после начала терапии ПГ на 6 % увеличивается Ч- α , на 49 % снижается КМД и на 26 % — КМТ. При одинаковых исходных показателях КЭЭГ в контрольной и опытной группах через 16 недель после лечения отмечены статистически значимые различия их значений в сторону значительного улучшения функционального состояния мозга. На наш взгляд, это служит объективным подтверждением эффективности ПГ.

Как уже указывалось [3], патофизиологической основой КЭЭГ является комплексная гомеостатическая система, регулирующая мощность и спектр электрической активности мозга. Задающие альфа-ритм нейроны, расположенные в таламусе, играют у здоровых людей доминирующую роль. Ретикулярное ядро с помощью гамма-оксибутирата в качестве медиатора может тормозить пейсмейкерные нейроны таламуса до уровня тета-ритма, что замедляет прохождение информации в корковые нейроны. Медленная дельта-активность, возникающая в глубоких слоях коры и таламусе, в норме тормозится активирующей ретикулярной системой среднего мозга, а быстрая бета-активность отражает таламокортикальные и кортико-кортикальные информационные потоки. Кора мозга может прямо активировать ретикулярное ядро глутаматергическим путем и ингибировать ретикулярную формацию среднего мозга через полосатое ядро допаминергическими путями, регулируя интенсивность подачи информации. Таким образом, в формировании спектра и мощности КЭЭГ участвуют многие мозговые структуры и основные медиаторные системы мозга, что вызывает изменения КЭЭГ при многих психических заболеваниях [2]. Так, при БА или деменции альцгеймерского типа на стадиях выраженных и тяжелых психических нарушений характерные изменения КЭЭГ фиксируются в подавляющем числе случаев. Большинство авторов отмечают снижение частоты и мощности альфа- и бета-активности, увеличение мощности дельта- и тета-ритмов во фронтальных зонах, а также нарушение когерентности [3,6] между полушариями как в покое, так и при различных стимуляциях [6]. Увеличение тета-активности в наибольшей степени коррелирует с когнитивными нарушениями и прогнозом при долгосрочных наблюдениях [1]. В процессе лечения, сопровождающемся улучшением когнитивных функций, наблюдается положительная динамика КЭЭГ [6]. Данных о влиянии агонистов PPAR- γ на динамику КЭЭГ в литературе найти не удалось. Таким образом, эти данные являются новыми. Что особенно важно, они объ-

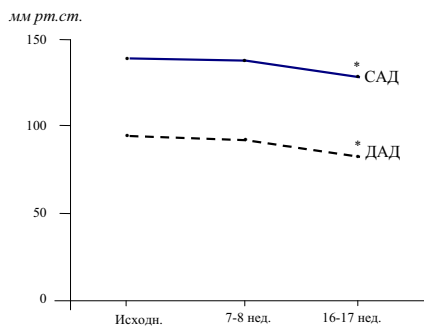


Рис. 2. Динамика САД и ДАД в процессе лечения пиоглитазоном; * — $P < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

ективно свидетельствуют о позитивном влиянии лечения ПГ на состояние мозговых структур, обеспечивающих когнитивные функции. Отмечена корреляция между индивидуальными показателями в тесте *MMSE* — и КДА ($r = 0,32, P < 0,05$), и КТА ($r = 0,33, P < 0,05$).

Безопасность терапии больных с СЕД во многом зависит от влияния лекарственных препаратов на артериальное кровяное давление, которое у всех обследуемых является исходно повышенным и в большинстве случаев требует медикаментозной коррекции. Динамика систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД, соответственно) обследуемых показана на рис. 2.

Показано, что через 4 мес после терапии ПГ САД и ДАД снижаются в среднем на 8,7 %. Анализ данных ЭКГ выявил также положительную динамику: увеличение амплитуды зубца *T* (в среднем на 11 %) и уменьшение депрессии интервала *S-T* у 12 больных. Эти данные свидетельствуют о положительном влиянии ПГ на состояние сердечно-сосудистой системы, что соответствует данным больших проспективных исследований [5, 27].

Данные биохимических исследований функции почек, печени, пуринового обмена и кальция крови у больных с СЕД в процессе лечения ПГ приведены в табл. 2.

Таблица 2

Основные биохимические показатели крови больных с СЕД до и после лечения пиоглитазоном ($n = 20, M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	71 ± 2,1	72 ± 1,9
Щелочная фосфатаза, Ед/л	128 ± 24	132 ± 31
АЛТ, Ед/л	16 ± 0,91	17 ± 1,1
АСТ, Ед/л	22 ± 11	21 ± 0,94
Мочевая кислота, мкмоль /л	187 ± 34	197 ± 35
Креатинин, мкмоль /л	85 ± 11	88 ± 13
Мочевина, ммоль /л	7,1 ± 1,1	6,9 ± 2,1
Билирубин общий, мкмоль /л	11 ± 0,12	11 ± 0,11
Кальций, ммоль /л	2,4 ± 0,22	2,3 ± 0,21

Таблица 3

Концентрация С-пептида крови, глюкозы и значения индекса С-пептид/глюкоза у больных с СЕД при терапии пиоглитазоном ($M \pm m$)

Показатель	До лечения ($n = 20$)	После лечения ($n = 18$)
С-пептид, нг/л	3,8 ± 0,41	1,8 ± 0,51*
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 1,2	4,4 ± 1,5
Индекс С-пептид/глюкоза	0,81 ± 0,13	0,41 ± 0,06*

Примечание: * — $P < 0,02$ по сравнению со значениями показателя до лечения.

В ходе лечения ни у кого из пациенток не было зарегистрировано клинически значимого повышения печеночных трансаминаз, нарушений почечных функций или электролитного баланса. Эффективность и безопасность ПГ доказана в международных контролируемых клинических исследованиях [27]. В них показано также, что ПГ существенно снижает риск общей смертности, возникновения инфаркта миокарда и инсульта и незначительно увеличивает риск развития сердечной недостаточности, но без повышения смертности [20]. Эти данные совпадают с результатами межцентровых международных исследований эффективности и безопасности ПГ у больных СД2 [20, 27].

Основным показанием к назначению ПГ служит наличие ИР. Ее показателем в нашем исследовании является уровень С-пептида в крови и индекс С-пептид/глюкоза. Динамика значений этих показателей в процессе лечения ПГ представлена в табл. 3.

Из таблицы видно, что прием ПГ в течение 16 недель снижает уровень С-пептида в 2,1 раза, а индекс С-пептид/глюкоза — в 2 раза, что свидетельствует о значительном снижении ИР [14, 15].

Динамика значений показателей липидного обмена в процессе лечения больных ПГ показана в табл. 4.

Таблица 4

Показатели липидного обмена больных с СЕД в процессе лечения пиоглитазоном ($M \pm m$)

Показатель	До лечения ($n = 20$)	После лечения ($n = 18$)
Общий холестерин, ммоль/л	6,4 ± 0,9	4,4 ± 1,0*
Триглицериды, мг/л	140 ± 12	139 ± 11
β- и преβ-липопротеины, ммоль/л	78 ± 11	67 ± 12

Примечание: * — $P < 0,05$ по сравнению со значениями показателя до лечения.

Таблица 5

Показатели системного воспаления больных с СЕД в процессе лечения пиоглитазоном ($M \pm m$)

Показатель	До лечения ($n = 20$)	После лечения ($n = 18$)
СРБ, мг/л	+у 18 (6,5)	+у 8 (4,3) [#]
Фибриноген, г/л	3,9 ± 0,15	2,7 ± 0,14*
Лейкоциты, $10^9/л$	7,6 ± 2,1	8,6 ± 3,1
СОЭ, мм/ч	12 ± 2,4	11 ± 2,2

Примечания: * — $P < 0,002$, [#] — $P < 0,04$ по сравнению со значениями показателя до лечения.

Отмечено снижение уровня общего холестерина (на 32 %), бета-липопротеинов (на 14 %, статистически незначимо). Эти данные также совпадают с результатами других авторов, изучавших влияние ПГ на лиц с ИР и МС [7, 21].

ПГ, как и другие лекарственные средства этой группы, влияет на активность хронического воспалительного процесса. Динамика значений показателей хронического воспаления в процессе лечения ПГ больных с СЕД показана в табл. 5. Так, СРБ до лечения определялся в концентрации свыше 3 мг/л у 90 % больных, после лечения — у 44 %. Средняя концентрация его снизилась на 34 %. Средний уровень фибриногена крови снизился на 32 %. Полученные данные свидетельствуют о снижении уровня СВ [16, 28].

Заключение. Данные литературы и нашего исследования свидетельствуют о важной роли PPAR- γ в подавлении СВ, индуцируемого активированной микроглией, в преодолении ИР мозговой ткани и положительном эффекте лечения ПГ у лиц с начальными проявлениями БА и наличием ИР и СВ. В процессе лечения отмечается улучшение когнитивных функций как по результатам психопатологического анализа, так и психометрического тестирования (в среднем на 12 %). Это объективно подтверждается положительными сдвигами КЭЭГ: увеличением средней частоты альфа-ритма (на 6 %), коэффициентов плотности мощности дельта/альфа (на 37 %) и тета/альфа (на 31 %). Биохимические и иммунологические исследования показали снижение уровня воспалительного процесса: С-реактивного белка — на 34 % и фибриногена — на 32 %. Отмечено также уменьшение выраженности ИР: по данным содержания С-пептида — в 2,1 раза, индекса С-пептид/глюкоза — в 2 раза, по снижению уровня холестерина — на 31 %. В процессе лечения: САД снизилось в среднем на 18 мм рт. ст., ДАД — на 10 мм рт. ст. По данным клинических наблюдений, а также биохимических и функциональных исследований, не отмечено побочного действия, осложнений или непереносимости препарата. Это позволяет рекомендовать пиоглитазон для профилактики и лечения СЕД у лиц с явлениями ИР, метаболического синдрома и повышенными маркерами системного воспаления.

Литература

1. Гаврилова С. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение // Врач.- 2004.- № 6.- С. 22-26.
2. Докукина Т. В., Мисюк Н. Н. Картирование ЭЭГ в выявлении признаков органического поражения головного мозга у больных с психическими заболеваниями // Журн. неврол. и психиатр.- 2000.- № 5.- С. 39-44.
3. Івнєв Б. Б. Топографічна організація і спектральна структура ЕЕГ при фізіологічному старінні та хворобі Альцгеймера // Укр. вісник психоневрології.- 2001.- № 3.- С. 82-84.
4. Компендиум.- <http://www.compendium.com.ua/inn/80/49888/pioglitazonum,rosiglitazonum>.
5. Остроумова О. Д., Корсакова Н. К., Баграмова Ю. А., Варако Н. А. Артериальная гипертензия и сосудистая деменция: влияние гипотензивной терапии на когнитивные функции у пожилых больных (клинические и фармакоэкономические аспекты).- <http://www.consilium-edicum.com/magazines/doctors/medicum/article/12431>.

6. Пономарева Н. В., Селезнева Н. Д., Пендюрина О. В., Гаврилова С. И. Электроэнцефалограмма: предикторы эффективности холинергической и глутаматергической терапии при болезни Альцгеймера // Психиатрия и психофармакотерапия.- 2003.- 5, № 1.- С.
7. Терехова А. Л., Зилов А. В. Инсулиносенситайзеры — клиническая эффективность, безопасность, роль и варианты применения в клинической практике // Трудный пациент.- 2008.- № 4.- <http://www.t-pacient.ru/archive/tp4-08/>.
8. Шостакович-Корецька Л. Р., Маврутенков В. В. Діагностичне значення визначення С-реактивного білка в крові // Укр. мед. часопис.- 2005.- № 1.- С. 51-55.
9. d'Abramo C., Ricciarelli R., Pronzato M. A., Davies P. Troglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor- agonist, decreases tau phosphorylation in CHOtau4R cells // J. Neurochem.- 2006.- **98**.- P. 1068-1077.
10. Beach T., Wilson J., Sue L. et al. Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles // Acta Neuropathologica.- 2007.- **113**, № 1.- P. 13-21.
11. Bordet R., Gelé P., Duriez P., Fruchart J. C. PPARs: a new target for neuroprotection // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.- 2006.- **77**.- P. 285-287.
12. Camacho I. E., Serneels L., Spittaels K. Peroxisome proliferator-activated receptor γ induces a clearance mechanism for the amyloid- β peptide // J. Neurosci.- 2004.- **24**, № 48.- P. 10908-10917.
13. Combs C. K., Johnson D. E., Karlo J. C. et al. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: Inhibition of β -amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPAR γ agonists // J. Neurosci.- **20**, № 2.- P. 558-567.
14. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia. Two roads converged // Arch. Neurol.- 2009.- **66**, № 3.- P. 300-305.
15. De la Monte S. M., Wan D. S., Jr. Molecular indices of oxidative stress and mitochondrial dysfunction occur early and often progress with severity of Alzheimer's disease // J. Alzheimer's Disease.- 2006.- **9**, № 2.- P. 167-181.
16. Heneka M T., Sastre M., Dumitrescu-Ozimek L. Acute treatment with the PPAR agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and A β 1-42 levels in APPV7171 transgenic mice // Brain.- 2006.- **128**.- P.1442-1453.
17. Krista L., Lanctôt R. D. Rajaram N. H. Therapy for Alzheimer's disease: how effective are current treatments? // Therap. Adv. Neurol. Disord.- 2009.- **2**, № 3.- P. 163-180.
18. Kummer M., Heneka M. T. PPARs in Alzheimer's disease // PPARRes.- 2008.- doi: 10.1155/2008/403896.
19. Lehtovirta M., Partanen J., Kononen M. et al. A longitudinal quantitative EEG study of Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism // Dement. Geriatr. Cogn. Disord.- 2000.- **11**, № 1.- P. 29-35.
20. Lincoff A. M., Wolski K., Nicholls S. J., Nissen S. E. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials // JAMA.- 2007.- **298**, № 10.- P. 1180-1188.
21. Luchsinger J. A. Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease. An epidemiological perspective // Eur. J. Pharmacol.- 2008.- **585**, № 1.- P. 119-129.
22. McNaull B. B., Todd S., Passmore A. P. Inflammation and anti-inflammatory strategies for Alzheimer's disease.- A Mini-Review // Gerontology.- 2009.- (DOI:10.1159/000237873).
23. Nicolakakis N., Aboulkassim T., Ongali B. et al. Complete rescue of cerebrovascular function in aged Alzheimer's disease transgenic mice by antioxidants and pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-agonist // J. Neurosci.- 2008.- **28**, № 37.- P. 9287-9296.
24. Nissen S. E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // N. Engl. J. Med.- 2007.- **356**.- P. 2457-2471.
25. Pedersen W. A., McMillan P. J., Kulstad J. J. et al. Rosiglitazone attenuates learning and memory deficits in Tg2576 Alzheimer mice // Exp. Neurol.- 2006.- **199**.- P. 265-273.
26. Risner M. E., Saunders A. M., Altman J. F. et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease // Pharmacogenomics J.- 2006.- **6**.- P. 246-254.

27. Scherthaner G., Matthews D. R., Charbonnel B. et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind, randomized trial // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*- 2004.- **89**, № 12.- P. 6068-6076.
28. Szapary P. O., Bloedon L. T., Samaha F. F. Effects of pioglitazone on lipoproteins, inflammatory markers, and adipokines in nondiabetic patients with metabolic syndrome // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*- 2006.- **26**.- P. 182-188.
29. Wang K., Wan Y. J. Nuclear receptors and inflammatory diseases. // *Exp. Biol. Med.* (Maywood).- 2008.- **233**.- P. 496-506.
30. Watson G. S., Cholerton B. A., Reger M. A. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study // *Am. J. Geriatr. Psychiatr.*- 2005.- **13**.- P. 950-958.

Поступила 18.01.2010

AGONIST OF PEROXISOMAL PROLIFERATOR-ACTIVATE GAMMA-RECEPTOR — PIOGLITAZONE AS A PROSPECTIVE MEANS FOR TREATMENT OF SENILE DEMENCIA

S. M. Rasin

Institute of Immunology and Allergology Ltd, 36003 Poltava

The investigation of 42 women aged 80 with initial manifestations of Alzheimer disease combined with vascular dementia revealed that the intake of Pioglitazone, an agonist of receptors which activate proliferation of peroxisome-gamma – PPAR γ , (30 mg daily during 16-17 weeks) resulted in improvement cognitive and neurophysiologic functions, decrease of insulin resistance, systemic inflammation, both systolic and diastolic arterial blood pressure, concentration of total cholesterol and atherogenic lipoproteins. The results obtained are in agreement with the data of latest publications about important role of PPAR γ in pathogenesis of senile dementia and possibility of prophylactic and medical application of PPAR γ agonists for this pathology.