

В. І. Кальченко, М. В. Вовк, Р. В. Родік, О. К. Ярош

Нейродіабет та шляхи його фармакотерапії

Інститут органічної хімії Національної академії наук України, м. Київ

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, тіазоліндіони, когнітивні порушення

Останніми роками цукровий діабет (ЦД) у розвинених країнах займає третє місце після серцево-судинних і онкологічних хвороб [1, 2]. У США на діабет хворіє 25 800 000 осіб різного віку, що складає майже 8,3 % від усього населення, а потенційна захворюваність на цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) сягає майже 26,9 % серед населення віком 65 років і старше. На ЦД-2 припадає понад 90 % випадків діабету в США та в багатьох інших розвинених країнах. Враховуючи частоту, з якою ЦД-2 розповсюджується світом, особи з ЦД-2, особливо похилого віку, можуть опинитися в групі підвищеного ризику щодо хвороби Альцгеймера (ХА), тому вкрай важливою є розробка ефективних фармакологічних стратегій з профілактики та лікування цих, як вважають, споріднених захворювань: ЦД-2 і ХА.

Поширеність ЦД-2 в Україні збільшилася на 26 % у 2005–2010 роках [3, 4]. Частіше ЦД виявляють серед населення промислово розвинених регіонів, однак, показник поширеності ще більше залежить від стану його профілактики (насамперед від раннього активного виявлення хворих на ЦД-2). Спостерігають також значне зростання кількості нових зареєстрованих випадків захворювання на ЦД: від 194,8 на 100 тис. населення в 2005 році до 249,8 – у 2010 році, тобто на 23,7 % протягом 5 наступних років.

У більшості країн на ЦД-2 страждають мінімум 250 млн осіб, а до 2030 року експерти вважають, що кількість зросте майже до 370 млн. Смертність від ЦД пов'язана з ускладненнями, основними з яких є порушення пам'яті (переважно короткострокової), ураження психіки (в основному – депресія, нічні кошмари), гіпо- та гіперглікемія,

підвищена чутливість до інфекційних хвороб, периферичні нейропатії, мікротамакровоаскулярні порушення. У дорослих у віці 20–74 років ЦД є основною причиною сліпоты, нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок та ниркової недостатності [5]. Це підтверджено експериментальними та клінічними даними [6, 7]. Розлади пам'яті при ЦД спостерігаються в 17,4–84,0 % хворих, що проявляється ослабленням активної уваги, пригніченням її концентрації, погіршенням запам'ятовування поточних подій та ін. [8].

ЦД нині в основному поділяють на 2 види: ЦД першого (ЦД-1) та другого (ЦД-2) типу, хоча все частіше говорять і про 3 тип (ЦД-3) – діабет центральної нервової системи (ЦНС), або нейродіабет [9–14].

ЦД-1 – імуноопосередкована або ідіопатична деструкція бета-клітин підшлункової залози, що призводить до абсолютної інсулінової недостатності [15]. Це основний тип ЦД, що трапляється в дитячому й підлітковому віці. Частота первинної захворюваності на ЦД-1 з віком знижується. При цьому типі діабету в першу чергу порушується діяльність підшлункової залози – головного органу, що відповідає за синтез і виділення в кров гормону інсуліну. Таке захворювання вдається достатньо успішно лікувати заміною терапією, вводячи парентерально екзогенний інсулін.

ЦД-2 або інсулінонезалежний ЦД характеризується прогресуючим порушенням функції β -клітин підшлункової залози на фоні розвитку інсулінорезистентності та відносної його нестачі, внаслідок чого розвивається надмірна спрага, часте сечовипускання, постійне відчуття голоду; тривалість життя скорочується принаймні на 7–10 років [16–19]. У разі маніфестації ЦД-2 секреція інсуліну знижується на 50 %, чутливість до інсуліну – на 70 % [20].

Але зниження чутливості до інсуліну можна пояснити не тільки меншою чутливістю периферичних органів, але й зменшенням його продукції підшлунковою залозою внаслідок зниженого попиту в організмі, коли вироблений інсулін не споживається повністю, а тільки частково, та його використання зменшується на 70 %.

Лікування ЦД-2 за останніми домовленостями (2010 р.) поділяють на 3 етапи. Лікування ЦД-2 на першому етапі розпочинають з корекції способу життя (рекомендації щодо підвищення фізичної активності та дотримання дієтичного режиму) і призначення фармакологічних препаратів «золотого стандарту» – похідних бігуаніду метформіну та сульфонаміду – похідного тіазоліндіону (ТЗД) – глібенкламіду.

Внесені в 2010 році корективи включають можливість (але не обов'язковість) застосування препаратів інгібіторів дипептидилпептидази-4 (DPP4), глюкагонподібного пептиду-1 (GLP-1), альфакозидазних інгібіторів (AGI), тіазоліндіонів (ТЗД, глітазонів), зокрема, препарату піоглітазону.

Якщо після 2–3 місяців глікозильований гемоглобін (HbA1c) залишається на рівні $\geq 7\%$, то рекомендується перейти до другого етапу. На ньому зберігаються рекомендації з вільного вибору другого препарату після метформіну – від базального інсуліну до похідних сульфонілсечовини (глібенкламід) або похідного глітазонів – піоглітазону. При значеннях HbA1c більше, ніж $\geq 8,5\%$ і наявності постпрандіальної гіперліпідемії та гіперглікемії звичайно рекомендовано починати не з базального інсуліну, а з базис-болусної терапії.

Ускладнення ЦД виникають внаслідок безпосередньої дії гіперглікемії на тканини (нейро-, ретино-, нефро-, мікроангіопатія і т.ін.), а їхнє формування залежить від тривалості та періоду захворювання. Протягом останніх десятиліть стрімко зростає число хворих на ЦД-2 («неінфекційна епідемія ЦД-2» за виразом ВООЗ), відбувається «помолодіння» ЦД-2, тривалість життя хворих за умов гіперглікемії весь час намагаються подовжити.

Однак, не дивлячись на всі досягнення діабетології, пов'язані з контролем рівня голодної (до приймання їжі) та постпрандіальної глікемії і глікогемоглобіну (HbA1c), ускладнення ЦД стають дедалі частіше однією з основних проблем для здоров'я населення та практичної медицини. За даними ВООЗ, щорічно в світі реєструється біля 3,2 млн смертей, пов'язаних з ускладненнями та побічними наслідками діабету.

Одним з ускладнень ЦД-2 є порушення функції ЦНС. Хоча натепер зв'язок між психічними порушеннями за діабету (ЦД-2) і пам'яттю (частіше при ХА) тільки запропоновано, невідомим є механізм, за допомогою якого резистентність до інсуліну в мозку виникає як у осіб з втратою пам'яті за ЦД-2, так і за ХА [21, 22]. У наведених дослідженнях показано, що фосфорилування, зокрема, амінокислоти серину IRS-1 (IRS-1pSer), є загальним для обох захворювань. Мозкова тканина пацієнтів з ХА мала підвищений рівень IRS-1pSer і активувалася JNK, аналогічно тому, що відбувається в периферичних тканинах у хворих на цукровий діабет, особливо на ЦД-2. Встановлення молекулярних механізмів порушення регуляції передачі сигналів інсуліну в хворих на ЦД-2 і ХА відкриє можливості для створення нових препаратів для лікування хворих на обидві патології. Але натепер фармакологічних досліджень щодо ефективності антиамнестичних препаратів при порушеннях пам'яті при обох патологіях недостатньо, і вони стосуються переважно позитивної дії ноотропних препаратів та похідних ТЗД, розиглітазону та сучасного піоглітазону. Тривалий час існувала точка зору про необхідність досягнення цільових цифр глікемії в діабетичних хворих для попередження та лікування пізніх ускладнень ЦД. Декілька досліджень на великих вибірках хворих з тривалим перебігом ЦД поставили під сумнів вірність такого висновку. У будь-якому разі зниження рівня HbA1c до значень 6,4–6,9 % суттєво не позначилося на ризику розвитку інфаркту міокарда чи інсульту [23–26]. Тим не менш, багаторічний досвід лікування хворих на діабет і досягнення стану, близького до еуглікемії, свідчить

про зменшення ризику ускладнень ЦД-2, можливо, за рахунок дії механізму «гіперглікемічної» пам'яті [27–28].

Наразі перспективною хімічною групою, похідні якої сприяли покращанню пам'яті при її згасанні внаслідок дії спеціальних амнестичних факторів, є активатори з групи ТЗД. За результатами експериментальних досліджень, навіть через 8 тижнів після введення та пошкодження прекурсором бета-амілоїду сигнальних шляхів нейронів гіпокампу, аналог протеїну P-165 відновлював активність гіпокампальних нейронів завдяки введенню першого препарату з групи ТЗД, спочатку застосованого тільки для лікування ЦД розиглітазону. Він покращував мнестичні показники як при ЦД-2, так і при ХА [29].

Адміністрація США з контролю за продуктами харчування і ліками (FDA) дала статус пришивдшеного розгляду програмі з розробки препарату AZD3293 (22 серпня 2016 р.) фармацевтичних фірм AstraZeneca і Eli Lilly для лікування хвороби Альцгеймера (ХА). Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) AZD3293 раніше був відомий за аббревіатурою LY3314814, або BACE inhibitor.

Сполука AZD3293 є інгібітором бета-секретази (β -секретази, також англ. Beta-site APP-cleaving enzyme 1, BACE1), що розщеплює білок APP та звільнює фрагмент C99. Цей фрагмент потім стає субстратом для подальшого розщеплення γ -секретазою і генерації пептиду Ар. Інгібування BACE1 призведе до зниження токсичності амілоїду. AZD3293 є одним із декількох інгібіторів BACE1 і 2, які сьогодні вивчаються.

Іншою перспективною групою хімічних засобів, як уже підкреслювалося, є похідні ТЗД (глітазонів). Серед них виділяють гіпоглікемічний препарат, відомий під назвою розиглітазон, який є першим пероральним антидіабетичним препаратом цієї групи. Селективний агоніст ядерних рецепторів PPAR-гамма (peroxisomal proliferator activated gamma) підвищує чутливість рецепторів до інсуліну в скелетних м'язах, жировій тканині та печінці; знижує концентрацію глюкози та вільних жирних кислот у крові, зберігає функцію бета-клітин підшлункової залози і навіть збільшує масу панкреатичних острівців Лангерганса. Розиглітазон запобігає розвитку гіперглікемії натщесерце та постпрандіальну, а також глікозилизованого Hb1c, гальмує розвиток порушення функції нирок. Він здатен знижувати виділення попередників інсуліну, які часто розглядаються як фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи (ССС). Після прийому препарату (як правило в дозах 4–8 мг/добу) зниження концентрації глюкози в крові настає поступово й не супроводжується гіпоглікемією. Базальна концентрація глюкози в сироватці крові також знижується, але спостерігається не з першого дня терапії, а після першого тижня, і максимальний терапевтичний ефект настає через 6–8 тижнів.

У міжнародному керівництві ADA-EASD-IDF (2007 р.) уперше зверталася увага на те, що вихідні рівні глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c) у конкретного хворого повинні враховуватися при виборі конкретного препарату. Вказувалося, що призначення базального інсуліну виправдано при значеннях HbA1c понад 8,5 %, а уточнення 2010 року обґрунтовують більш швидкий старт базис-болусної інсулінотерапії в пацієнтів з постпрандіальною гіперглікемією та гіперліпідемією [30]. В інших ситуаціях рекомендації щодо поступового підбору терапії та титрації доз інсуліну зберігаються після 2–3 місяців лікування, і якщо показник HbA1c залишається вищим ніж 7 %, то переходять до етапу 3.

За цією схемою лікування вводиться другий препарат для синергізму комбінації препаратів. Поєднання метформіну з похідними сульфонілсечовини або з інсуліном дає виражене потенціювання гіпоглікемічного ефекту й поліп-

шаний під назвою розиглітазон, який є першим пероральним антидіабетичним препаратом цієї групи. Селективний агоніст ядерних рецепторів PPAR-гамма (peroxisomal proliferator activated gamma) підвищує чутливість рецепторів до інсуліну в скелетних м'язах, жировій тканині та печінці; знижує концентрацію глюкози та вільних жирних кислот у крові, зберігає функцію бета-клітин підшлункової залози і навіть збільшує масу панкреатичних острівців Лангерганса. Розиглітазон запобігає розвитку гіперглікемії натщесерце та постпрандіальну, а також глікозилизованого Hb1c, гальмує розвиток порушення функції нирок. Він здатен знижувати виділення попередників інсуліну, які часто розглядаються як фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи (ССС). Після прийому препарату (як правило в дозах 4–8 мг/добу) зниження концентрації глюкози в крові настає поступово й не супроводжується гіпоглікемією. Базальна концентрація глюкози в сироватці крові також знижується, але спостерігається не з першого дня терапії, а після першого тижня, і максимальний терапевтичний ефект настає через 6–8 тижнів.

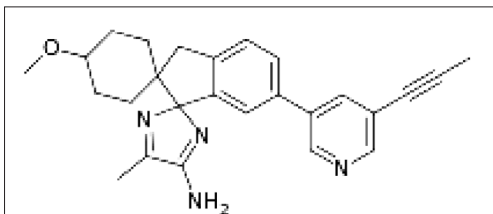


Рисунок. Активний фармацевтичний інгредієнт або субстанція AZD3293, раніше відома як LY3314814

шення чутливості тканин до ендogenous або екзогенного інсуліну [31]. Комбінація метформіну і піоглітазону (сучасного похідного ТЗД) демонструє позитивні зміни й синергізм дії, проте, поєднання не настільки успішне, як розраховували на нього [32]. Позитивний ефект досягається при комбінації препаратів інсуліну та метформіну, інсуліну й похідних сульфонілсечовини, але треба підкреслити, що метформін розглядається як обов'язковий препарат на всіх етапах, за винятком випадків його непереносимості.

У консенсусі лікування ЦД-2 визначені переваги кожного класу препаратів при початкових високих значеннях HbA_{1c} (понад 8,5 %) і виправданий старт інсулінотерапії. При ЦД-2 не розглядається моноінсулінотерапія, а тільки комбінація з таблетованими цукрознижувальними препаратами сумісно з інсулінсенситизаторами. Саме інсулінотерапія дозволяє досить швидко досягти цілей глікемічного контролю. Враховується позитивний ефект препаратів інсуліну на ліпідні параметри крові та неспецифічний – протизапальна дія інсуліну в адекватних дозах. До розглянутих недоліків застосування інсулінів відносять високу вартість лікування, необхідність ін'єкцій і ризики гіпоглікемій при неадекватній схемі титрації доз і порушеннях якості контролю за діабетом; збільшення ваги.

До переваг ТЗД відносять відсутність гіпоглікемій, зменшення інсулінорезистентності, а до недоліків – високу вартість лікування, збільшення ваги, набряки, наявність ризику токсичних реакцій, аж до вкрай тяжких [33–35]. Комбіновану терапію розпочинають з введення підшкірно вечірнього або ранкового інсуліну тривалої дії або вечірнього інсуліну середньої тривалості дії з орієнтовними добовими дозами для старту – 10,0 ОД або 0,2 ОД / кг маси тіла.

Ще століття тому невропатолог Алоїс Альцгеймер зауважив, що у хворих здорові клітини мозку заміщаються дивними молекулами білка – так званими бета-амілоїдними бляшками. Але як саме вони утворюються, залишається загадкою до цього часу. Очевидно одне: інсулінова резистентність прискорює

цей процес. Інший дослідник – професор Сюзанна де Монт з університету Брауна (США) протягом багатьох років вивчала цей феномен. Штучно створивши стійкість до інсуліну в мозку щурів, вона домоглася того, що нейрони стали відмирати, а нейронні зв'язки – плутатися. У результаті в тварин проявилися всі ознаки ХА. Саме тому, що ХА безпосередньо пов'язана зі зниженим рівнем інсуліну в мозку, багато дослідників називають її «діабетом третього типу» або «діабетом мозку». Підтвердженням цього є й той факт, що хворі на діабет у два рази частіше хворіють на ХА, а ожиріння підвищує ризик неврологічних розладів. Існує погляд, що ушкодження мозку при ЦД-2 пов'язані переважно з порушеннями білої речовини. До недавнього часу вплив ЦД-2 на когнітивні функції розглядався як дія підвищеного та низького рівня цукру крові на функції мозку без урахування вмісту й концентрації вуглеводів у самому мозку. Але кожного разу дослідники виключали й не враховували роль гемато-енцефалічного бар'єра (ГЕБ) для ступеня надходження вуглеводів до мозку й ЦНС [36, 37]. «При діабеті, після закінчення деякого часу, у людини настає підвищений ризик пошкодження кровоносних судин, у тому числі дрібних кровоносних судин мозку. Ці ушкодження руйнують білу речовину мозку», – говорить доктор медицини, професор Д. С. Месду (США). Біла речовина є однією з важливих частин головного мозку, за допомогою якого відбувається взаємодія нервових волокон. Коли нервові закінчення мозку пошкоджені, можна отримати різні зміни в мисленні, наприклад, судинні когнітивні порушення або судинну деменцію [38].

Судинні когнітивні порушення можуть трапитися в будь-якого хворого на ЦД-1 або ЦД-2, хоча хворі на ЦД-2 більш схильні до розвитку різних судинних ускладнень через поганий метаболізм, низький рівень холестерину ЛПВЩ, високий рівень тригліцеридів, підвищений артеріальний тиск, і вони, швидше за все, страждають надмірною вагою або ожирінням.

«Гедонічний» голод – відносно нове словосполучення. Воно описує ситуа-

цію, при якій значно підвищується апетит і з'являється голод навіть тоді, коли організм не потребує їжі, майже завжди виникає тяжіння до приємних на смак продуктів з високим вмістом цукру й шкідливих жирів. Можна припустити, що «гедонічний» голод виникає тоді, коли спостерігається низький рівень глюкози в крові й одночасно – низька концентрація вуглеводів у певних ділянках мозку, які виконують конкретну функцію в даний момент. Тоді тяга до висококалорійної їжі буде необхідною одночасно для обох середовищ: крові й мозку, і останній дає «наказ» на забезпечення судинним харчуванням. Якщо неадекватний рівень цукру продовжується понад 5–10 років, то в таких хворих розвивається ХА з характерною деменцією [39–43].

Думки з цього приводу розділилися: одні вчені вважають, що ЦД-2 і надлишок цукру в крові негативно впливає на когнітивну діяльність мозку, інші мають протилежний погляд і вказують на позитивну роль цукру в крові та його впливу на пам'ять при діабеті. Але багаторічний клінічний досвід підтверджує правильність першої думки – ЦД погіршує короткострокову пам'ять, і слід враховувати, що рівень цукру в крові не завжди відображає його вміст у головному мозку, навіть при високих його рівнях в крові хворих на ЦД.

При стійкому, протягом декількох років, високому рівні глюкози в крові, але низькій концентрації цукру в мозку, як при ЦД-2, є небезпечність розвитку так званої «діабетичної енцефалопатії» (ДЕ) – ураження структур центральної нервової системи в результаті метаболічних порушень на фоні діабету. ДЕ відноситься до центральної діабетичної полінейропатії – збірного поняття, що об'єднує різні за виразністю прояви: від легкого головного болю до важких критичних порушень розумової діяльності й свідомості. Основною особливістю є те, що вона не виділяється як самостійне нозологічне захворювання, а розвивається на фоні вже наявних порушень. Найчастішими причинами енцефалопатії є судинні захворювання, травми, токсичні ураження [44].

Деякі дослідники вважають, що ЦД-2 починається з мозку, й він керує зміною рівня цукру в крові та пам'яттю [45]. Були проведені дослідження, на основі яких запропоновано модель з двома системами, де підшлункова система реагує на зростання рівня глюкози в крові при діабеті, виділяючи інсулін, у той час як мозок підсилює перехід глюкози через ГЕБ. Дослідження, проведені міжнародною групою, підтримують ідею, що мозок відіграє ключову роль як у нормальній регуляції глюкози, так і в розвитку ЦД-2 [45].

ЦД небезпечний своїми ускладненнями, які обертаються інвалідизацією, серед яких: діабетична ретинопатія, яка призводить до сліпоти; діабетична нефропатія, яка має у фіналі хронічну ниркову недостатність; нарешті, діабетична полінейропатія – найпоширеніше ускладнення, яке призводить до того, що 50–70 % усіх нетравматичних ампутацій виконується в пацієнтів, які страждають на ЦД-2. Численні дослідження свідчать: найважливішим кроком у лікуванні пацієнтів з діабетом, спрямованим на те, щоб знизити ризик розвитку цих, деколи фатальних ускладнень, є досягнення глікемічного контролю. ЦД-2 відрізняється тим, що порушення метаболізму глюкози може не супроводжуватися поганим самопочуттям. Хвороба тривалий час протікає приховано, і до моменту її діагностики в пацієнта деколи вже існують ускладнення. Початкові, ранні епізоди гіперглікемії чинять негативний вплив на рівні клітин сітківки, нирок, а також на функціонування нервових волокон. «Метаболічна пам'ять» – це така ситуація, коли підвищення глікемії – ще до діагностики захворювання – вже патологічно позначається на різних системах організму, у першу чергу, на нервових волокнах. Більш того, якщо глікемічний контроль довгий час був недостатнім, шкідлива дія може зберігатися й у майбутньому, навіть після оптимізації рівня глюкози.

За даними нещодавно проведеного дослідження у хворих на ЦД людей є ризик постраждати від погіршення пам'яті [46]. Медичні дослідження показали, що діабет збільшує розвиток

мозкової деменції і, як вважають дослідники, є початком розвитку хвороби не тільки на ЦД, але й на ХА. Однак дані дослідження стверджують, що в людей, які страждають від обох захворювань, втрата пам'яті буде відбуватися більш повільними темпами, ніж тільки при ХА. На вибірці в 608 добровольців упродовж 4 років спостерігали за розумовими навичками та тестували їх 2 рази на рік. Протягом дослідження було виявлено, що швидкість пошкодження клітин головного мозку в пацієнтів з ЦД є меншою, ніж у людей, страждаючих тільки ХА. Причина цього явища поки не зрозуміла, і дослідники висловлюють різні припущення.

Цукровий діабет і втрата пам'яті в людей літнього віку розглядається поряд з іншими ускладненнями діабету. Визначено, що ЦД є головною причиною хронічного запалення мозку в літньому віці, і він впливає на кровоносні судини з поступовим ослабленням основних функцій мозку [46, 47]. Встановлено, що діабет починається з впливу на сіру речовину, яка відповідає за прийняття рішень, можливість міркувати й робить деяких людей не в змозі виконувати найпростіші завдання. Медичні експерти вважають, що з 65-річного віку головний мозок людини починає стискатися на 1 % щороку, але у хворого на діабет цей показник може досягати 12 %.

Основною причиною погіршення пам'яті при ЦД-2 є не стільки надмірний цукор у крові, а його недостатня кількість у головному мозку, де спостерігається його дефіцит, що доводять і експериментатори, і клініцисти.

Позитивно на пам'ять при ЦД впливає більшість протидіабетичних фармакологічних засобів, до цього переліку віднесені й тiazолідиніони (ТЗД, глітазони). Але існують джерела літератури, в яких доводиться, що глітазони діють переважно негативно на оброблення інформації в гіпокампі, де формується переважно короткострокова пам'ять [48, 49].

Оскільки оптимальний контроль рівня глюкози в крові досягається лише в меншості пацієнтів, існує велика потреба в додаткових методах лікування [50]. Крім того, існування «гіпергліке-

мічної» пам'яті дає підстави припускати, що багато пацієнтів можуть втрачати чутливість до контролю оптимального рівня глюкози після тривалого періоду його некоригованого підвищення.

Широко представлені фармакологічні засоби, що застосовуються при діабетичній нейропатії (ДН) – патології нервової системи, яка проявляється клінічно або субклінічно в хворих на ЦД при відсутності інших причин її розвитку. При патології вражається як соматичний відділ нервової системи, так і автономний. Клінічні прояви ДН мають приблизно 50 % хворих на ЦД. Субклінічні форми, які виявляються додатковими методами дослідження, мають близько 90 % хворих на ЦД з тривалістю перебігу захворювання понад один рік [50]. Дистальна периферична сенсомоторна полінейропатія є найчастішою формою ДН. Тривала та важка гіперглікемія є основною причиною розвитку полінейропатії, крім незадовільного контролю глікемії цьому сприяють абдомінальне ожиріння, тривалість діабету, гіпертонія, вік, паління, дисліпідемія.

Ще в 2012 році в США у медичній школі Техаського університету було проведено дослідження, яке дозволило зробити припущення, що для лікування деменції за ЦД-2 і ХА можна використовувати однакові лікарські засоби, зокрема, було запропоновано застосування похідного тiazолідинонів (ТЗД, глітазонів) – розиглітазон. [46]. Виявилося, що більшість препаратів, які застосовуються при цукровому діабеті, зокрема препарати ацетилхоліну, бігуанідів і розиглітазону, покращуючи когнітивний стан при ЦД-2, здатні поліпшувати процеси пам'яті в мишей і при ХА [51, 52]. Дайнлі та її колеги провели серію експериментів на генетично модифікованих лабораторних мишах з когнітивними порушеннями, в яких було показано, що під впливом розиглітазону в тварин покращилася пам'ять і здатність до навчання, нормалізувалася резистентність клітин до інсуліну. Також були опубліковані результати інших досліджень, які підтвердили зв'язок ЦД з ХА. Резистентність клітин головного мозку до інсуліну запро-

понували вважати однією з ранніх ознак розвитку старечого недоумства.

Похідні ТЗД при лікуванні ЦД-2 вважають здатними впливати на різні види пам'яті, вони частково сповільнюють зміни у мозку, викликані ЦД-2, покращують когнітивні функції, нейрофізіологічні показники та зменшують структурні зміни в головному мозку щурів Спрей-Доулі [53]. Розиглітазон помітно покращував стан, який називається діабетичною енцефалопатією. У дослідженні на щурах було показано покращання показників просторового навчання та пам'яті на 8 тижні після введення розиглітазону. Імуногістохімія виявила позитивні зміни в білках, що беруть участь в інсулінових сигналах трансдукції, таких як інсуліновий рецептор, рецептор інсулінового субстрату 1, протейніназа В, фосфорильований цАМФ елемент-зв'язуючий білок у гіпокампі щурів. Проведені дослідження показали, що препарат може нормалізувати порушену передачу сигналу інсуліну при ЦД-2. Автори припускають, що розиглітазон модулює дію центрального інсуліну та шляхи його сигналізації.

Більш ранні дослідження похідних ТЗД однозначно доводять, що вони покращують когнітивні функції мозку в експериментах на тваринах, а також у людини при порушенні пам'яті на тлі високого рівня цукру в крові [54–56]. Дослідники припускають, що основним у механізмі дії розиглітазону, як і інших ТЗД, є стимуляція інсулінових шляхів у самому гіпокампі, який формує та відповідає за короткострокову пам'ять. Завдяки експериментам на тваринах вдалося не тільки покращити когнітивну функцію мозку розиглітазоном, але й поліпшити пам'ять у тих випадках, коли вона була пригнічена різними антимемонічними факторами, зокрема, при її погіршенні внаслідок високої концентрації цукру крові при діабеті [46]. Подібні явища спостерігалися в експериментах на тваринах, яким вводили трансген, що кодує людський білок-попередник амیلлоїду, і містить мутацію, яка викликає деменцію, подібну ХА у людини. Аналогічні спостереження були проведені й на пацієнтах, які хворіють на ЦД-2 [57–59]. Якщо діабетики тривалий час хворіли з

переважанням високих концентрацій цукру в крові, то згодом у таких осіб погіршуються різні види пам'яті [60, 61].

Але різні представники ТЗД характеризуються не однаковими властивостями: наприклад, при порівнянні піоглітазону та розиглітазону з новими похідними [62, 63].

Одним з типових ТЗД на ринку вважають розиглітазон, який зменшує інсулінорезистентність на периферії та в печінці, призводить до збільшення інсулінозалежної глюкози та зниження її печінкового викиду в кров. На відміну від препаратів сульфонілсечовини, піоглітазон не стимулює секрецію інсуліну. Він є сильним агоністом рецептоів пероксисом для гамма-активатора проліферації (PPAR гамма). PPAR рецептори виявлені в тканинах, важливих для дії інсуліну, таких як жирова тканина, скелетні м'язи та печінка. Активація PPAR гамма ядерних рецепторів модулює транскрипцію низки генів, що реагують на інсулін і беруть участь у контролі метаболізму глюкози та ліпідів.

На експериментальних моделях діабету піоглітазон зменшує гіперглікемію, гіперінсулінемію та гіпертригліцеридемію, характерні для інсулінорезистентних станів, таких як за ЦД-2. Метаболічні зміни, що викликаються піоглітазоном, обумовлені посиленням ефектів циркулюючого інсуліну (за рахунок зменшення резистентності до нього), препарат не знижує рівень глюкози в крові на моделях тварин, які не мають ендogenous інсуліну.

У статті з аналізу двох похідних ТЗД, які використовуються для лікування ЦД-2, було порівняно піоглітазон і розиглітазон за їхнім впливом на організм [64]. На думку автора, розиглітазон підвищує ризик розвитку ішемічних серцево-судинних подій, і обидва препарати підвищують ризик розвитку серцевої недостатності.

У мета-аналізі 16 спостережних досліджень за участю 810 000 пацієнтів (середній вік 54–76) з ЦД-2 порівнювали ефекти піоглітазону та розиглітазону на ризики інфаркту міокарда (ІМ), хронічної серцевої недостатності (ХСН) і загальну смертність. Середня тривалість спостереження становила від 105

днів до 7,1 років. Виявилося, що порівняно з піоглітазоном, розиглітазон був пов'язаний зі значно більшими шансами на ІМ (відношення шансів 1,16), ХСН (1,22), і смертність (1,14). У зв'язку з ризиками щодо серцево-судинної системи та іншими побічними діями Європейське агентство з лікарських засобів рекомендує призупинення дозволу на маркетинг для розиглітазону, у той час як FDA (США) дозволяє маркетинг з обмеженнями. Навіть якщо піоглітазон виявиться переважаючим проти розиглітазону, він має свої власні ризики, у тому числі ХСН, переломи, і, можливо, рак сечового міхура.

За проведеними дослідженнями, піоглітазон, може бути прийнятною альтернативою для пацієнтів з ЦД-2, які неконтрольовані й не можуть, або не будуть приймати інсулін, але вони заявляють, що «ця група занадто мала, щоб виправдати піоглітазон як провідний препарат для лікування ЦД».

У біомедичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України було показано, що нові похідні ТЗД покращують перебіг ЦД-2 – знижують рівень цукру в крові [65–71]. У попередніх дослідженнях у них виявлені значно

менші побічні дії з боку ССС, ніж у відомих на фармацевтичному ринку глітазонів. На жаль, у цих дослідженнях не проводили порівняльний аналіз їхнього впливу на когнітивні властивості та пам'ять, хоча в перспективі це представлятиме достатньо велику цінність для науковців і практикуючих лікарів, особливо при лікуванні ЦД-2 у людей похилого віку та для попередження ЦД-2 і ХА.

Таким чином, багатообіцяючі результати експериментальних і ранніх клінічних випробувань сприятимуть подальшим дослідженням, мета яких – з'ясувати, наскільки патогенетично обґрунтовані методи лікування, зокрема похідними ТЗД, та чи здатні вони попереджати розвиток ускладнень цукрового діабету.

Висновок

При цукровому діабеті ЦД-2, за даними сучасних джерел інформації, нові похідні тіазоліндинонів можуть стати прийнятними активними фармацевтичними інгредієнтами для створення препаратів, призначених для лікування та завчасного попередження ЦД, а також ХА, ефективних щодо когнітивних порушень мозку.

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 2012. – V. 35, № 1. – С. 64–71.
2. Информационный бюллетень ВОЗ [Електронний ресурс]. – 2013. – № 312. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru>
3. Аналіз діяльності Ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О. С. Ларін, В. І. Паньків, М. І. Селіваненко, О. О. Грачова // Міжнарод. ендокринолог. журнал. – 2011. – Т. 3 (35).
4. Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/subscription/besplatnaya-podpiska-na-elektronnye-izdaniy>.
5. American Diabetes Association. «Standards of medical care in diabetes—2009» // *Diabetes Care*. – 2009. – V. 32, № 1. – Р. 13–61.
6. Pasquier F. Diabetes and cognitive impairment: how to evaluate the cognitive status? / *F. Pasquier // Diabetes & metabolism*. – 2010. – V. 36, № 3. – С. 100–105.
7. Кальбус О. І. Структурно-морфологічні зміни головного мозку та формування когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу / О. І. Кальбус // *Медичні перспективи*. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 57–60.
8. Електронний ресурс. – Режим доступу: www.mif-ua.com/archive/article/2296.
9. Тронько М. Д. Цукровий діабет – світова проблема / М. Д. Тронько // *Ендокринологія*. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 3.
10. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология. Руководство. – [3-е изд., перераб. и доп.] / Н. Т. Старкова. – Санкт-Петербург : Питер, 2002. – 576 с.
11. Маньковский Б. Н. Современные подходы к профилактике острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом / Б. Н. Маньковский // *Укр. неврол. журнал*. – 2007. – № 1. – С. 5–8.
12. Строков И. А. Новые возможности лечения диабетических осложнений / И. А. Строков, А. С. Фокина // *Рус. мед. журнал*. – 2012. – № 20. – С. 996–1000.
13. Дрель В. Р. Молекулярні основи розвитку оксидативно-нітративного стресу за умов цукрового діабету: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора біол. наук : 03.00.04 – біохімія / В. Р. Дрель. – Київ, 2012. – 36 с.

14. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? / E. Steen, B. M. Terry, E. J. Rivera [et al.] // J. of Alzheimer's Disease. – 2005. – V. 7, № 1. – P. 63–80.
15. Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/education/symposium/cukrovij-diabet-diagnostichni-kriteriyi-etologiya-i-patogenez>.
16. Тронько М. Д. Основаю подолання цукрового діабету повинна стати профілактика / М. Д. Тронько // Ваше здоров'я. – 2013. – № 37–38.
17. Маньковский Б. Н. Современные подходы к проблеме сахарного диабета / Б. Н. Маньковский // Therapia. – 2010. – № 11 (52).
18. Мельник Т. М. Корреляційні взаємозв'язки когнітивних порушень і даних магнітно-резонансної томографії у больових с діабетическою енцэфалопатією / Т. М. Мельник // Укр. мед. альманах. – 2010. – № 4, додаток. – С. 77–79.
19. Осєєва О. А. Експериментальне вивчення антиамнестичних властивостей протидіабетичних препаратів / О. А. Осєєва, С. Ю. Штриголь, С. І. Мерзлікін // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 1 (53). – С. 118–120.
20. Мкртумян А. М. Глітазоны: что назначать пациентам с инсулинорезистентностью? / А. М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2011. – № 2. – С. 23–27.
21. Fish oil modulates glycogen synthase kinase-3 signaling pathway in diabetes-induced hippocampal neurons apoptosis / L. J. Sun, X. H. Hou, S. H. Xue [et al.] // Brain Res. – 2014. – V. 29. – P. 1574:37–49.
22. American Diabetes, Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2012. – V. 35, Suppl 1. – P. 64–71.
23. ACCORD. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – V. 358. – P. 2545–2559.
24. ADVANCE. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – V. 358. – P. 2560–2572.
25. Du Y. T. S. PP2A contributes to endothelial death in high glucose: inhibition by benfotiamine / Y. Du, A. Kowluri, T. S. Kem // Am J. Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2010. – V. 299 (6). – P. 1610–1617.
26. Standards of medical care in diabetes – 2013. American Diabetes Association / Diabetes Care. – 2013. – V. 36 (Suppl. 1). – P. 11–66.
27. Postgastrectomy polyneuropathy with thiamine deficiency / H. Koike, K. Misu, N. Hattori [et al.] // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. – 2001. – V. 71. – P. 357–362.
28. Vijan S. Type 2 diabetes / S. Vijan // Annals of internal medicine. – 2010. – V. 152 (5). – С. 1–15.
29. The β -amyloid precursor protein analog P165 improves impaired insulin signal transduction in type 2 diabetic rats / L. Ma, Z. Shao, R. Wang [et al.] // Neurol Sci. – 2015. – V. 36 (4). – P. 593–598.
30. Данилова Л. И. Коррекция дислипидемий при метаболіческом синдроме, предіабеті, сахарном діабеті 1 і 2 типу / Л. И. Данилова. – Минск : Доктор Дизайн, 2010. – 54 с.
31. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia / M. Bodmer, C. Meier, S. Krahenbuhl [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – V. 31. – P. 2086–2091.
32. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy / D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – V. 32. – P. 193–203.
33. Ярош О. К. Діабет – нові погляди на механізми розвитку та перспективи пошуку медикаментозної терапії та профілактики. Тези доп. IV нац. з'їзду фармакол. України / О. К. Ярош // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24). – С. 392–393.
34. Rosenstock J. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the management of type 2 diabetes mellitus / J. Rosenstock, B. Zinman // Diab. & Obes. – 2007. – V. 14. – P. 98–107.
35. Yaturu S. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men / S. Yaturu, B. Bryant, S. K. Jain // Diab. Care. – 2007. – V. 30. – P. 1574–1576.
36. Studying Diabetes and the Brain / Joslin Diabetes Center. – 2011. – № 26.
37. D'Arrigo T. Diabetes and Your Brain [Електронний ресурс] / Т. D'Arrigo // WebMD. – 2015. – № 17. – Режим доступу: diabet-web.ru/tag/влияние/; http://oderzhimost.ucoz.ru/news/zagadka_sakharnogo_diabeta/2014-01-01-10.
38. DiSalvo D. Type 2 Diabetes Reduces Brain Function Within Just Two Years [Електронний ресурс] / D. DiSalvo // Neurology. – 2015. – Режим доступу: www.f.orbes.com/.../study-type-2-diabetes-redu...
39. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients / G. M. Reaven, L. W. Thompson, D. Nahum, E. Haskins // Diabetes Care. – 1990. – V. 13. – P. 16–21.
40. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset / E. A. Northam, D. Rankins, A. Lin [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – V. 32. – P. 445–450.
41. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) Investigators Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial / T. Cukierman-Yaffe, H. C. Gerstein, J. D. Williamson [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – V. 32. – P. 221–226.
42. Seaquist E. R. The Final Frontier: How Does Diabetes Affect the Brain? / E. R. Seaquist // Diabetes. – 2010. – V. 59 (1). – P. 4–5.

43. Mercola J. Diabetes Ages Your Brain Five Years Faster Than Normal [Електронний ресурс] / J. Mercola. – 2014. – Режим доступу: articles.mercola.com/.../diabetes-affects-memor...
44. Осложнения сахарного диабета [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.medn.ru.
45. McNamee D. Does diabetes start in the brain? / D. McNamee // *Cell Metabolism*. – 2014. – V. 14. – P. 24–33.
46. Cognitive Enhancement with Rosiglitazone Links the Hippocampal PPAR-gamma and ER K MAPK Signaling Pathways / L. A. Denner, J. Rodriguez-Rivera, S. J. Haidacher [et al.] // *J. Neurosci*. – 2012. – V. 32 (47). – P. 16725–16735. .
47. Dineley K. T. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders / K. T. Dineley, A. A. Pandya, J. L. Yakel // *Trends Pharmacol Sci*. – 2014. – V. 6 (14). – P. 6105–6147.
48. Захарчук Т. А. Нозология депрессий у больных сахарным диабетом / Т. А. Захарчук // Психиатрия. – 2005. – № 5. – С. 32–39.
49. Полозова Т. М. Когнитивные нарушения при сахарном диабете второго типа [Електронний ресурс] / Т. М. Полозова, Д. Л. Шаповалов. – Режим доступу: psu-pharma.ru/.../kognitivnyye-narusheniya-pri-s...
50. Подачина С. В. От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти / С. В. Подачина // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2012. – № 1. – С. 34–71.
51. Intermediate- and long-term recognition memory deficits in Tg2576 mice are reversed with acute calcineurin inhibition / G. Tagliatella, D. Hogan, W-R. Zhang and K.T. Dineley // *Behav Brain Res*. – 2009. – V. 200 (1). – P. 95–99.
52. Loss of $\alpha 7$ nicotinic receptors enhances A β oligomer accumulation exacerbating early-stage cognitive decline and septo-hippocampal pathology in a mouse model for Alzheimer's disease / C. M. Hernandez, R. Kaye, H. Zheng [et al.] // *J. Neurosci*. – 2010. – V. 30 (7). – P. 2442–2453.
53. Rosiglitazone improves learning and memory ability in rats with type 2 diabetes through the insulin signaling pathway / L. Ma, Z. Shao , R. Wang [et al.] // *Am J. Med Sci*. – 2015. – V. 350 (2). – P. 121–128.
54. Rosiglitazone rescues memory impairment in Alzheimer's transgenic mice: mechanisms involving a reduced amyloid and tau pathology / L. Escibano, A. M. Simon, E. Gimeno [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – V. 35. – P. 1593–1604.
55. Rodriguez-Rivera J. Rosiglitazone reversal of Tg2576 cognitive deficits is independent of peripheral gluco-regulatory status / J. Rodriguez-Rivera, L. Denner, K. T. Dineley // *Behav Brain Res*. – 2011. – V. 216. – P. 255–261.
56. Neuroprotective effects of pioglitazone in a rat model of permanent focal cerebral ischemia are associated with peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated suppression of nuclear factor-kappaB signaling pathway / H. L. Zhang, M. Xu, C. Wei [et al.] // *Neuroscience*. – 2011. – V. 176. – P. 381–395.
57. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition / C. Moran, T. G. Phan, J. Chen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – V. 36. – P. 4036–4042.
58. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions / G. J. Biessels, M. W. Strachan, F. L. Visseren [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2014. – V. 2. – P. 246–255.
59. Spatial Patterns of Structural Brain Changes in Type 2 Diabetic Patients and Their Longitudinal Progression With Intensive Control of Blood Glucose / G. Erus, H. Battapady, T. Zhang [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – V. 38. – P. 1097–1104.
60. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset / E. A. Northam, D. Rankins, A. Lin [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – V. 32. – P. 445–450.
61. Seaquist E. R. The Final Frontier: How Does Diabetes Affect the Brain? / E. R. Seaquist // *Diabetes*. – 2010. – V. 59 (1). – P. 4–5.
62. McCulloch D. K. Thiazolidinediones in the treatment of diabetes mellitus [Електронний ресурс] / D. K. McCulloch, D. M. Nathan, J. E. Mulder. – 2016. – Режим доступу: www.uptodate.com/.../thiazolidinediones-in-the
63. Електронний ресурс. – Режим доступу : <http://www.uptodate.com/contents/thiazolidinediones-in-the-treatment-of-diabetes-mellitus/contributors>.
64. Mueller P. S. Rosiglitazone vs. Pioglitazone – What Are the Odds? / P. S. Mueller // *BMJ*. – 2011. – V. 17. – P. 342–354.
65. Действие новых производных тиазолидиндионов (глитазонов) на уровень гликемии у мышей / А. К. Ярош, М. В. Вовк, Р. В. Родик [и др.] // Матер. докл. XIII научно-практ. семинара «Научные основы создания лекарственных средств», Гурзуф. 27–29.05. 2013. – С. 21–26.
66. Вовк М. В. Пат. 92645 Україна, МПК7 C07D233/54 (2006. 1), C07D277/20 (2006. 1), A61K 31/395 (2006. 1), A61K 31/425 (2006. 1). 5-[[4-хлорімідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність / автори: М. В. Вовк, О. К. Ярош, О. М. Денисенко, Р. В. Родік та ін. Заявник і власник : Інститут органічної хімії НАН України ; заявл. 01.04.2014 ; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16.
67. Вовк М. В. Пат. 92646 Україна, МПК7 C07D233/54 (2006. 1), C07D233/72 (2006. 1), C07D277/20 (2006. 1), A61K 31/395 (2006. 1), A61K 31/425 (2006. 1). 1-ацетил-5-[[4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)

- метилен]-2-тіоксо-імідазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність / автори: М. В. Вовк, О. К. Ярош, О. М. Денисенко, Р. В. Родік, В. О. Черноус, А. М. Грозав, В. І. Кальченко. Заявник і власник: Інститут органічної хімії НАН України; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16.
68. Вовк М. В. Пат. 92647 Україна, МПК7 С07D233/54 (2006.1), С07D233/20 (2006.1), С07D277/20 (2006.1), А61К 31/395 (2006.1), А61К 31/425 (2006.1). ({5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1Н-імідазол-4-іл}тіо)оцтові кислоти, які виявляють гіпоглікемічну активність / автори: М. В. Вовк, О. К. Ярош, О. М. Денисенко, Р. В. Родік, В. О. Черноус, А. М. Грозав, А. О. Паламар, В. І. Кальченко. Заявник і власник: Інститут органічної хімії НАН України; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16.
69. Вовк М. В. Пат. 92648 Україна, МПК7 С07D231/22 (2006.1), С07D277/20 (2006.1), А61К 31/395 (2006.1), А61К 31/425 (2006.1). 5-[(1-арил-3-Р-1-Н-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність / автори: М. В. Вовк, О. К. Ярош, О. М. Денисенко, Р. В. Родік, М. К. Братенко, М. М. Барус, В. І. Кальченко. Заявник і власник: Інститут органічної хімії НАН України; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. № 16.
70. Братенко М. К. Синтез та гіпоглікемічна активність похідних 4-піразоліден-3-карбонових кислот, екзофункціоналізованих гідразиніліден-1,3-тіазолідиновим фрагментом / М. К. Братенко, М. М. Барус, О. М. Денисенко [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13, № 1 (49). – С. 37–43.
71. Ярош О. К. Гіпоглікемічна активність нових галогеновмісних імідізолілметилен-2-тіо-1,3-тіазолідин-4-онів (глїтазонів) (огляд літератури та власних досліджень) / О. К. Ярош, М. В. Вовк, Р. В. Родік [та ін.] // Журн. НАН України. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 12–20.

В. І. Кальченко, М. В. Вовк, Р. В. Родік, О. К. Ярош **Нейродіабет та шляхи його фармакотерапії**

Статтю присвячено огляду нових даних з етіопатогенезу цукрового діабету 2 типу (ЦД-2) і фармакологічних засобів для його лікування та попередження. Особливу увагу приділено ускладненням ЦД-2 з боку центральної нервової системи. Наведено дані наукової літератури щодо розвитку когнітивних та інших порушень у хворих на ЦД-2 та хворобу Альцгеймера (ХА).

Наведено власні дані щодо синтезу та вивчення нових похідних тіазоліндинонів з гіпоглікемічною активністю, які можуть бути перспективними для створення на їхній основі препаратів для лікування ЦД та ХА.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, тіазоліндинони, когнітивні порушення

В. І. Кальченко, М. В. Вовк, Р. В. Родік, А. К. Ярош **Нейродіабет та пути его фармакотерапии**

Статья посвящена обзору новых данных по этиопатогенезу сахарного диабета 2 типа (СД-2) и фармакологическим средствам его лечения и предупреждения. Особое внимание уделено осложнениям СД-2 со стороны центральной нервной системы. Приведены данные научной литературы в отношении развития когнитивных и других нарушений у пациентов с СД-2 и болезнью Альцгеймера (БА).

Приведены собственные данные по синтезу и изучению новых производных тиазолиндинонов, обладающих гипогликемической активностью, которые могут быть перспективными для создания на их основе препаратов для лечения СД и БА.

Ключевые слова: диабет 2 типа, тиазолиндиноны, когнитивные нарушения

V. I. Kalchenko, M. V. Wovk, R. V. Rodik, A. K. Yarosh **Neurodiabetes and its pharmacological treatment**

The article provides an overview of new data on the etiopathogenesis of type 2 diabetes and pharmacological means of its treatment and prevention. Particular attention is paid to the complications from the central nervous system. The literature on the development of cognitive and other impairments in patients with type 2 diabetes and Alzheimer's disease was reviewed.

There are presented own data on the synthesis and study of new derivatives thiazolidenedinones with hypoglycemic activity, which may be promising to create on their basis drugs for the treatment both diabetes and Alzheimer's disease.

Key words: type 2 diabetes, thiazolidenedinones, cognitive impairments

Надійшла: 3 жовтня 2016 р.

Контактна особа: Кальченко В. І., Інститут органічної хімії НАН України, буд. 5, вул. Мурманська, м. Київ-94, 02660. Електронна пошта: mvovk@ioch.kiev.ua