

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 при нейродегенеративных заболеваниях: перспективы и проблемы

Реферативный перевод

Источник: Pharmacological Research 216 (2025) 107770

Z. D. Zhou, L. Yi, K. Poplawska-Domaszewicz, K. R. Chaudhuri, J. Jankovic, E. K. Tan

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) относятся к классу соединений, которые снижают уровень глюкозы в крови и потребление энергии, имитируя действие эндогенного инкретинного гормона ГПП-1 после его высвобождения в кишечнике на фоне приема пищи. Они используются для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения, одновременно оказывая системное воздействие на различные органы, включая головной мозг, печень, поджелудочную железу, сердце и кишечник. Пациенты с СД2 имеют более высокий риск развития нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), включая болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Гентингтона (БГ), что указывает на нарушение регуляции в сети передачи сигналов инсулина при этих заболеваниях. Результаты недавних экспериментальных исследований показали, что агонисты рецепторов ГПП-1 обладают защитным действием, модулируя нейровоспаление, окислительный стресс, митохондриальные и аутофагические функции, а также патологическую агрегацию белков. Это вызвало огромный интерес медицинского сообщества к этому классу соединений с точки зрения перспектив в лечении нейродегенеративных заболеваний. В этом обзоре демонстрируются новейшие клинические и экспериментальные достижения в области лечения НДЗ с использованием агонистов ГПП-1, подтверждающие преимущества этого терапевтического подхода.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ДИАБЕТОМ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

Недавние исследования подчеркивают клинические и биологические связи между СД2 и НДЗ [1–3]. При сочетании у пациента СД2 и НДЗ наблюдается более быстрое прогрессирование когнитивных и двигательных нарушений. Это позволяет обоснованно предположить, что дисрегуляция инсулиновой сигнализации лежит в основе патофизиологии БА и БП [4–6]. Все больше данных свидетельствует о том, что аномально нарушенная инсулиновая сигнализация усугубляет окислительный стресс, нарушает функцию митохондрий, усиливает воспалительные реакции, способствует накоплению α -синуклеина, тау-белка и β -амилоидных пептидов, а также вызывает нейродегенерацию в различных моделях БА [7–11]. Более того, нейропротекторные свойства инсулина при БА и БП были описаны [12–16]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании интраназальное введение инсулина улучшило когнитивные функции и показатели Единой унифицированной шкалы оценки БП международного общества расстройств движений (MDS UPDRS) у пациентов с БП [12]. Интраназальное введение инсулина также улучшало когнитивные функции у пациентов с БА [13]. Инсулин преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с помощью инсулиновых транспортеров и связывается с рецепторами в головном мозге, активируя

нижележащие сигнальные пути и поддерживая физиологические функции головного мозга [14]. Сигнальные пути фосфатидинозитол-3-киназы / протеинкиназы В (PI3K / AKT) и Ras-митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) являются двумя основными вторичными сигнальными путями, активируемыми инсулином, которые опосредуют действие различных нижестоящих молекул или эффекторов, таких как фактор транскрипции FoxO, ядерный фактор каппа В (NF-κB), мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR), каспаза-9 и гликогенсинтазакиназа-3β (GSK-3β), оказывая нейропротек-

торное действие (рис. 1) [15, 16]. Однако длительное применение может вызвать десенситализацию к инсулину, снижая эффективность лечения НДЗ [17]. Альтернативные противодиабетические стратегии без десенситализации инсулина становятся перспективными методами лечения [18]. Гормоны инкретина, вырабатываемые кишечником, в частности ГПП-1 и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП), которые усиливают высвобождение инсулина и подавляют секрецию глюкагона в ответ на прием пищи — перспективные нейропротекторные средства при БА и БП [15].

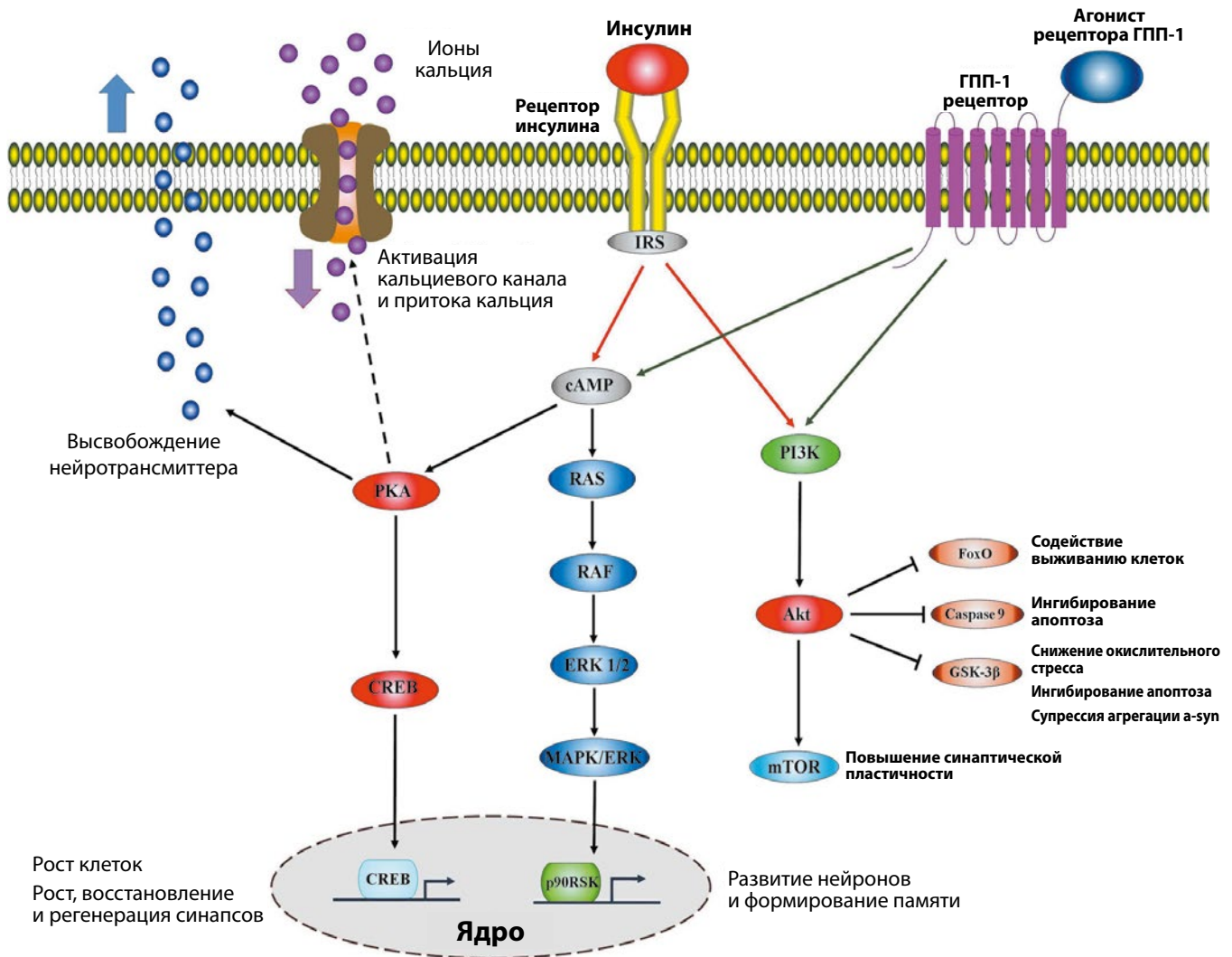


Рис. 1. Механизм нейропротекторного действия инсулина и инкретиновых гормонов в головном мозге*

* Дизрегуляция инсулиновой сигнализации играет роль в развитии нейродегенеративных заболеваний: усугубляется окислительный стресс, нарушаются функции митохондрий, усиливаются воспалительные реакции, накапливаются α-синуклеин, тау-белок и β-амилоидные пептиды, ускоряются процессы нейродегенерации в головном мозге. Инсулин проникает через гематоэнцефалический барьер и воздействует на инсулиновые рецепторы в головном мозге, активируя нижележащие сигнальные пути и поддерживая физиологические функции мозга. Пути PI3K / AKT и MAPK являются двумя основными вторичными сигнальными путями, активируемыми инсулином, которые опосредуют действие различных нижележащих молекул или эффекторов, таких как FoxO, mTOR, каспаза-9 и GSK-3β, проявляя свои нейропротекторные свойства. Связывание рецептора ГПП-1 агонистами усиливает сигнальный каскад, повышая уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который, в свою очередь, активирует несколько нижестоящих молекул, таких как MAPK, PI3K и PKA, и их сигнальные пути, особенно пути PI3K-Akt и MAPK, для ингибирования нейродегенерации, повышения экспрессии белков, связанных с ростом, содействия регенерации нейронов, снижения окислительного стресса, восстановления митохондриальной дисфункции и подавления патологической агрегации белков.

ГЛЮКАГОНОПОДОБНЫЙ ПЕПТИД-1 И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ

ГПП-1 — это инкретиновый гормон, состоящий из 31 аминокислоты, который образуется при посттрансляционной обработке проглюкагона. ГПП-1 в основном секретируется в ответ на прием пищи энтероэндокринными L клетками желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), α -клетками поджелудочной железы и некоторыми нейронами в ядре одиночного тракта [18, 19]. Секретируемый ГПП-1 взаимодействует с рецепторами, модулируя секрецию инсулина, опосредуя метаболизм глюкозы и липидный гомеостаз, подавляя воспалительные реакции и поддерживая сердечно-сосудистые и нейронные функции [19, 21]. Структурно рецептор ГПП-1 принадлежит к семейству G-белковых рецепторов с внеклеточным N-концевым доменом, содержащим шесть консервативных цистеиновых остатков, основным доменом, включающим семь трансмембранных спиралей и взаимосвязанные петлевые области. Рецепторы ГПП-1 широко экспрессируются во многих тканях и органах [20, 22]. В поджелудочной железе активация рецепторов

ГПП-1 способствует секреции инсулина, подавляет высвобождение глюкагона и усиливает пролиферацию и выживаемость β -клеток поджелудочной железы (рис. 2) [23]. В ЖКТ стимуляция рецепторов ГПП-1 снижает аппетит, замедляет опорожнение желудка и секрецию соляной кислоты (рис. 2) [24]. В почках секретируемый ГПП-1 связан с натриурезом и диурезом, так как вызывает почечную вазодилатацию, увеличивает кровоток, повышает скорость клубочковой фильтрации, ингибирует ионный обмен в проксимальном канальце и снижает реабсорбцию воды и бикарбоната (рис. 2) [25, 27]. В печени, мышцах и адипоцитах ГПП-1 увеличивает поглощение глюкозы и облегчает липолиз (рис. 2) [28, 29]. В сердце введение ГПП-1 способствует облегчению поступления глюкозы в миокард, усиливает рост кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, а также может уменьшить выраженность инфаркта (рис. 2) [30, 31]. Более того, нейропротекторные эффекты ГПП-1 связаны со способностью уменьшать нейровоспаление, ингибировать гибель нейронных клеток и способствовать нейрогенезу (рис. 2) [32–34].

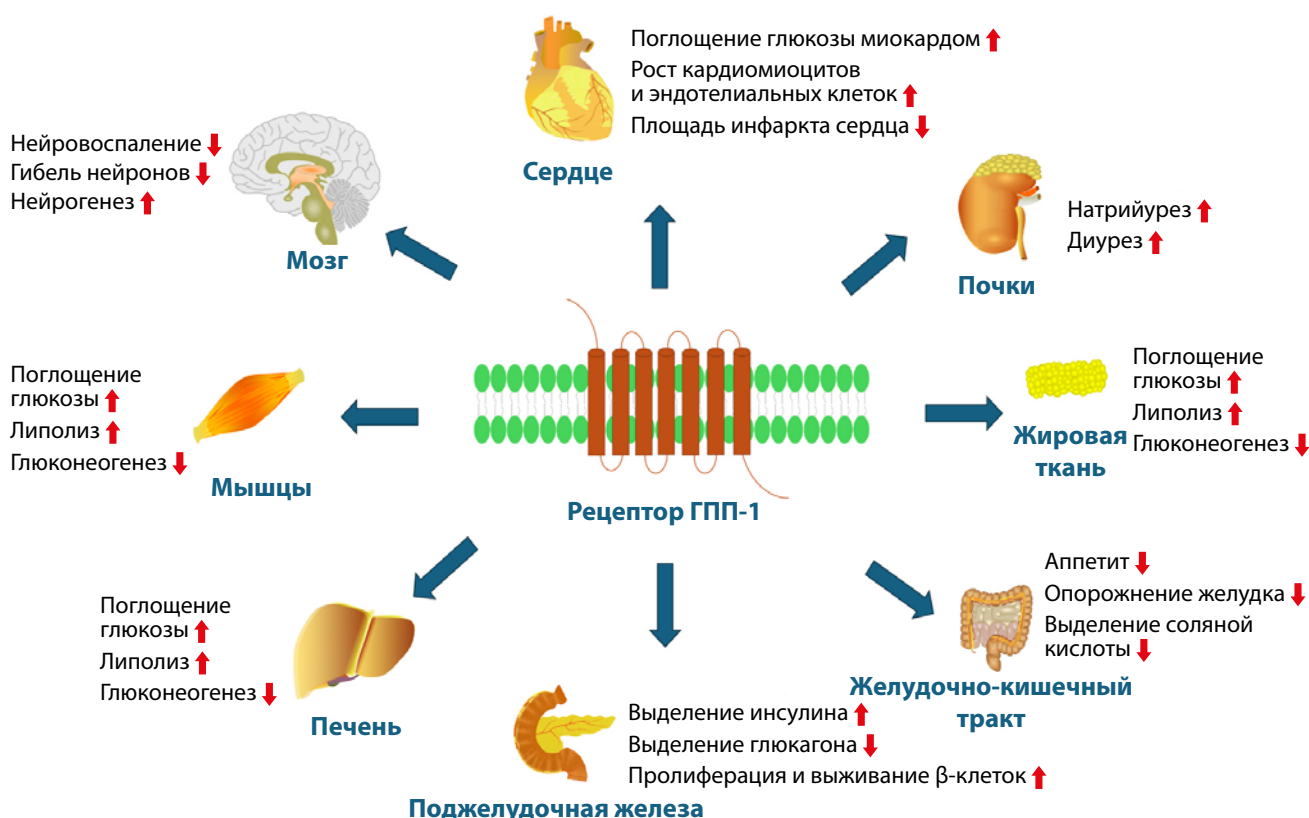


Рисунок 2. Биологические свойства рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в организме человека*

* **Рецептор ГПП-1** — это белок с семью трансмембранными доменами, широко экспрессирующийся во многих тканях и органах. В поджелудочной железе активация рецептора ГПП-1 усиливает секрецию инсулина, подавляет высвобождение глюкагона и способствует пролиферации β -клеток поджелудочной железы. В желудочно-кишечном тракте стимуляция рецептора ГПП-1 снижает аппетит, замедляет опорожнение желудка и секрецию соляной кислоты. В почках секретируемый ГПП-1 связан с натриурезом и диурезом. В печени, мышцах и адипоцитах ГПП-1 способствует поглощению глюкозы и облегчает липолиз. В сердце введение ГПП-1 способствует поглощению глюкозы миокардом, усиливает рост кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, а также уменьшает выраженность инфаркта. Нейропротекторные эффекты ГПП-1 связаны с его способностью уменьшать нейровоспаление, подавлять гибель нейронных клеток и стимулировать нейрогенез.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1

Агонисты рецепторов ГПП-1 демонстрируют многообещающие терапевтические эффекты при НДЗ, благодаря сложным механизмам, защищающим нейроны от повреждения и способствующим процессам регенерации. Эти механизмы включают усиление инсулиновой сигнализации, подавление нейровоспаления, повышение антиоксидантной способности, стимуляцию биогенеза митохондрий, усиление функций лизосом и ингибирование апоптоза. Агонисты рецепторов ГПП-1 усиливают инсулиновую сигнализацию в мозге посредством активации путей PI3K / Akt и MAPK, противодействуя синаптической дисфункции, связанной с инсулинорезистентностью, и апоптозу нейронов [34, 35]. Они также подавляют нейровоспаление, ингибируя путь ядерного фактора каппа-B (NF-κB) и нуклеотид-связывающего пиринового домена-3 (NLRP3), приводя к снижению продукции провоспалительных цитокинов и уменьшению реактивности микроглии [36]. Агонисты рецепторов ГПП-1 ослабляют окислительный стресс за счет повышения активности антиоксидантных ферментов, супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, влияя на ядерный фактор Nrf² (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) [37].

Nrf² — это ключевой белковый фактор транскрипции, который служит главным регулятором клеточной защиты, контролируя экспрессию генов, отвечающих за антиоксидантную защиту, детоксикацию и восстановление клеточного баланса (редокс-гомеостаз) в ответ на окислительный стресс. Активация Nrf² запускает экспрессию более 200 генов, включая ферменты, которые нейтрализуют свободные радикалы, а также гены, участвующие в метаболизме лекарств, репарации ДНК и аутофагии, что делает его важной мишенью для терапии различных заболеваний, связанных со стрессом и воспалением [37].

Агонисты рецепторов ГПП-1 стимулируют митохондриальный биогенез модуляцией PGC-1α (коактиватор 1α рецептора гамма, активируемого пероксисомными пролифераторами) и SIRT1 (сиртуин 1, «белок долголетия»). Сиртуин 1 деацетилирует и активирует PGC-1α, запуская процесс биогенеза митохондрий, метаболизма и реагирования на стресс, что делает эти молекулярные структуры ключевыми регуляторами энергетического гомеостаза, старения и возрастных НДЗ [38]. Еще один ключевой механизм нейропротекции этой группы средств, стимуляция аутофагии и лизосомального клиренса патологических белков через пути AMPK / mTOR / TFEB. AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа) подавляет mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), снимая «торможение»

с TFEB (transcription factor EB, регулирующий клиренс в клетках), который активирует гены биогенеза лизосом и аутофагосом, обеспечивая удаление белковых агрегатов, ассоциированных с НДЗ и старением. Это основной путь очистки клетки и он жизненно важен для ее нормального функционирования [39, 40].

Агонисты рецепторов ГПП-1 могут напрямую ингибировать апоптоз за счет увеличения экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и снижения активации каспазы-3, основного фермента, запускающего и реализующего гибель клетки [41]. Также установлено, что агонисты рецептора ГПП-1 стимулируют нейрогенез и синаптическую пластичность через сигнальный путь CREB (белок, связывающий элемент ответа на цАМФ) и BDNF (нейротрофический фактор мозга). BDNF запускает фосфорилирование CREB, а в ответ повышается экспрессия гена BDNF, создавая «петлю» положительной обратной связи, критически важную для выживания нейронов и сохранения синаптических функций [32, 42].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 ПРИ ДИАБЕТЕ

Агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП применяются при лечении СД2. Однако природный ГПП-1 имеет короткий период полураспада и инактивируется дипептидилпептидазой IV (ДПП-4), что ограничивает его фармакологическое применение [43, 44]. В настоящее время разработан ряд синтетических препаратов посредством модификации аминокислотной последовательности нативного ГПП-1, обладающих устойчивостью к ДПП-4 и сниженным почечным клиренсом [45]. На сегодняшний день шесть агонистов рецепторов ГПП-1, включая эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, альбиглутид, дулаглутид и семаглутид, одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения СД2 [21, 46]. Гомология этих синтетических препаратов с нативным ГПП-1 варьируется от 50 % (природная пептидная структура экзендина-4) до 97 % (модифицированный человеческий нативный глюкагоноподобный пептид) [47–57].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 ПРИ БА

Доклинические исследования подтверждают потенциальную эффективность агонистов рецепторов ГПП-1 при БА. Показано, что лираглутид предотвращает потерю памяти у трансгенных мышей APP / PS1, что подтверждается синаптической протекцией в гиппокампе [58]. Лираглутид ингибирует агрегацию β-амилоидного белка, стимулируя нейрогенез и снижая нейровоспаление в коре головного мозга

Таблица. Результаты II фазы клинических испытаний агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона

Препарат	Пациенты	Продолжительность	Дозировка	Клинические результаты	Побочные эффекты	Ссылка
Терапевтические эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 при болезни Альцгеймера						
Лираглутид	204 пациента с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести	Подкожные инъекции лираглутида один раз в день в течение 52 недель	До 1,8 мг в день	Лираглутид улучшает когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с группой плацебо.		[71]
Лираглутид	38 пациентов с болезнью Альцгеймера	Подкожные инъекции лираглутида один раз в день в течение 26 недель	До 1,8 мг в день в дополнение к обычному приему лекарств.	Лираглутид не улучшает когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с группой плацебо.	Тошнота Снижение веса	[72]
Эксенатид	21 пациент с ранней стадией болезни Альцгеймера	Подкожные инъекции эксенатида дважды в день в течение 18 месяцев.	До 10 мкг дважды в день в дополнение к ингибиторам ацетилхолинэстеразы.	Эксенатид не улучшает когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с группой плацебо.	Тошнота. Потеря аппетита.	[74]
Терапевтические эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 при болезни Паркинсона						
Эксенатид	60 пациентов с болезнью Паркинсона средней степени тяжести	Подкожные инъекции эксенатида один раз в неделю в течение 48 недель, после чего следует 12-недельный период отмены препарата.	2 мг в неделю в дополнение к обычному приему лекарств.	Эксенатид улучшает двигательный контроль у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с группой плацебо.	Реакции в месте инъекции Потеря веса Тошнота Запор	[77]
Лираглутид	63 пациента с идиопатической болезнью Паркинсона	Подкожные инъекции лираглутида один раз в день в течение 52 недель	До 1,8 мг в день в дополнение к обычному приему лекарств.	Лираглутид улучшает немоторные симптомы и повседневную активность у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с группой плацебо.	Тошнота Потеря аппетита Диспепсия Реакции в месте инъекции Боль в спине	[78]
Ликсисенатид	156 пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона	Ежедневные подкожные инъекции ликсисенатида в течение 12 месяцев, за которыми следует 2-месячный период отмены препарата.	До 20 мкг в день в дополнение к обычному приему лекарств.	Ликсисенатид замедляет развитие двигательных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с группой плацебо.	Тошнота Рвота Головная боль Гастроэзофагеальный рефлюкс Диарея	[79]

Окончание табл.

Препарат	Пациенты	Продолжительность	Дозировка	Клинические результаты	Побочные эффекты	Ссылка
NLY01*	255 пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона	подкожные инъекции NLY01 один раз в неделю в течение 36 недель	До 5 мг в неделю в качестве монотерапии	Препарат NLY01 не улучшает двигательные и недвигательные симптомы у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с группой плацебо.	Тошнота Запор Рвота Головная боль Головокружение Реакции в месте инъекции	[80]
Эксенатид	194 пациента с болезнью Паркинсона и сахарным диабетом 2 типа	подкожные инъекции эксенатида или плацебо один раз в неделю в течение 96 недель	2 мг в неделю в дополнение к дофаминергической терапии.	Эксенатид не приводит к улучшению двигательных и недвигательных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с группой плацебо.	Реакции в месте инъекции, тошнота, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, потеря веса.	[81]

*NLY01 — экспериментальный агонист рецепторов ГПП-1

у трансгенных мышей APP / PS1 [58, 59]. Аналогичные терапевтические эффекты препаратов этой группы были продемонстрированы на различных моделях мышей с БА [60, 61]. Лечение эксенатидом эффективно снижает накопление β -амилоида, предотвращает синаптическую деградацию, снижает окислительный стресс и уменьшает митохондриальную дисфункцию в гиппокампе у трансгенных мышей с моделью БА [62]. У мышей, получавших стрептозоцин, дулаглутид подавлял гиперфосфорилирование тау-белка и улучшал способность к обучению и памяти за счет усиления сигнального пути PI3K / AKT / mTOR, центрального внутриклеточного механизма, регулирующего рост, деление, метаболизм и выживание клеток [63]. Нейропротекторные свойства ликсисенатида были продемонстрированы на нескольких моделях БА — лечение ликсисенатидом способствовало восстановлению способности к обучению и улучшению памяти, подавляло нейрональные воспалительные реакции, ингибировало накопление β -амилоида и фосфорилирование тау-белка [64–66]. ГИП — еще один инкретиновый гормон, который действует в синергии с агонистами рецепторов ГПП-1 [67]. В исследованиях определены терапевтические эффекты двойных агонистов рецепторов ГПП-1 / ГИП [68–70]. В частности, двойные агонисты могут эффективно улучшать синаптическую пластичность, восстанавливать потерю памяти, снижать уровень провоспалительных цитокинов и подавлять образование амилоидных бляшек в мозге трансгенных мышей с БА [68].

На сегодняшний день сообщается о положительном результате применения лираглутида (лечение более 1 года) при БА в клинических исследованиях II фазы [71]. Эксенатид и кратковременное применение лираглутида не снижают когнитивные нарушения у пациентов с БА [72–74]. Результаты недавнего исследования показали, что семаглутид может значительно снизить риск развития БА, и в настоящее время изучаются его потенциальные терапевтические возможности у этой категории пациентов [75, 76]. Информация о результатах клинических исследований II фазы эффективности агонистов рецепторов ГПП-1 при БА и БП приведена в таблице.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИРАГЛУТИДА ПРИ БА

Терапевтическое действие лираглутида на когнитивные функции оценивалось в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы с участием 204 пациентов с легкой и умеренной формой БА. Все участники были распределены случайным образом для получения подкожных инъекций лираглутида (до 1,8 мг) или плацебо один раз в день в течение 12 месяцев. Терапия лираглутидом пре-

дотвортила снижение уровня метаболизма глюкозы в головном мозге и улучшила когнитивные функции пациентов. Результаты фиксировались в показателях когнитивной подшкалы и оценках исполнительных функций на основании нейропсихологических тестов [71]. Снижение уровня метаболизма глюкозы в головном мозге свидетельствует о когнитивных нарушениях, синаптической дисфункции и прогрессировании заболевания. Восстановление метаболизма глюкозы на фоне терапии лираглутидом подтвердило его нейропротективную эффективность.

Однако, лираглутид не предотвратил когнитивное снижение в клиническом исследовании с участием 38 пациентов с БА. В нем участники были случайным образом распределены для получения подкожных инъекций лираглутида (до 1,8 мг) или плацебо один раз в день в течение 26 недель. Лечение лираглутидом улучшило показатели метаболизма глюкозы, но не привело к улучшению когнитивных показателей [72]. Аналогичные результаты были получены при краткосрочном применении лираглутида (12 недель) у лиц с жалобами на когнитивные нарушения (с БА в семейном анамнезе) [73].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСЕНАТИДА ПРИ БА

Безопасность и переносимость эксенатида оценивались в рандомизированном, двойном слепом и плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы у 21 пациента с ранней стадией БА. Пациенты были случайным образом разделены на две группы для получения подкожных инъекций эксенатида (до 10 мкг) или плацебо дважды в день в течение 18 месяцев в дополнение к ингибиторам ацетилхолинэстеразы. Не было выявлено существенных различий в когнитивных функциях и клинических проявлениях между пациентами с БА, получавшими эксенатид или плацебо. По сравнению с плацебо, эксенатид значительно снизил уровни β -амилоида во внеклеточных везикулах, что позволяет предположить, что эксенатид подавляет амилоидоз при БА. В группе эксенатида чаще наблюдались побочные эффекты со стороны ЖКТ, по сравнению с плацебо [74].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕМАГЛУТИДА ПРИ БА

Потенциальные терапевтические возможности семаглутида как нейропротектора были подтверждены в ходе экспериментального исследования, основанного на анализе 1 094 761 карт пациентов с СД2 без ранее диагностированной БА. Карты были предоставлены Общенациональной базой данных электронных медицинских документов. Результаты этой масштабной исследовательской работы продемонстрировали, что терапия семаглутидом зна-

чительно снижает риск развития и первичной диагностики БА (от 40 до 70 %) по сравнению со всеми известными противодиабетическими препаратами (инсулины, метформин, сульфонилмочевина, тиазолидины и др.). Полученные данные были достоверны и статистически сопоставимы в различных подгруппах пациентов, сформированных по возрасту, полу и степени ожирения [76]. Обнадеживающие данные о превентивных свойствах семаглутида при БА инициировали исследования для доказательства потенциально модифицирующей роли препарата при этом заболевании. III фаза клинических испытаний с участием 1840 пациентов с БА на ранней стадии получают терапию семаглутидом с целью предотвращения прогрессирования когнитивного снижения [75].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 ПРИ БП

Есть данные, что эксенатид защищает дофаминергические нейроны, усиливает синтез дофамина и снижает выраженность двигательных нарушений в индуцированных моделях БП, на крысах [86]. Непрерывное введение эксенатида ингибирует гибель дофаминергических нейронов, снижает количество провоспалительных молекул, подавляет активацию микроглии и увеличивает нейрогенез в модели на крысах с диабетом [87]. В модели на мышах с предварительно сформированными фибриллами α -синуклеина показано, что модифицированный эксенатид длительного действия с увеличенным периодом полувыведения около 88 часов останавливает потерю дофаминергических нейронов за счет уменьшения агрегации белка α -синуклеина и предотвращения опосредованной микроглией трансформации астроцитов в нейротоксический фенотип [88]. Ликсисенатид способен улучшать пролиферацию клеток-предшественников гиппокампа, повышать экспрессию генов нейротрофического рецептора тирозин-киназы типа 2 (NTRK2) и mTOR в гиппокампе, а также улучшать способность к распознаванию у мышей на высокожировой диете [89].

Эксенатид, ликсисенатид и лираглутид показали положительные результаты в клинических испытаниях II фазы в качестве дополнительной терапии при БП [77–79]. Терапевтические эффекты семаглутида и эксенатида с пролонгированным высвобождением при БП находятся на стадии исследования [21]. Информация об агонистах рецепторов ГПП-1, протестированных в клинических испытаниях II фазы при БП, представлена в таблице.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСЕНАТИДА ПРИ БП

Терапевтические эффекты эксенатида описаны в исследовании II фазы с участием 60 пациентов

с БП в начальной стадии. Пациенты были случайным образом разделены на две группы для получения подкожных инъекций 2 мг эксенатида или плацебо еженедельно в течение 48 недель в дополнение к их обычным лекарствам, после чего следовал 12-недельный период отмены. У пациентов, получавших эксенатид, двигательный контроль был лучше, чем в группе плацебо, согласно двигательным субшкалам Единой рейтинговой шкалы БП Общества двигательных расстройств (MDS-UPDRS) (Часть III). Частыми побочными эффектами были реакции в месте инъекции и желудочно-кишечные симптомы [77]. Показатели «эмоционального благополучия» были лучше у пациентов с БП, получавших эксенатид, чем у группы плацебо. Но, улучшение немоторных симптомов не сохранялось после прекращения приема препарата, что позволяет предположить, что эксенатид может оказывать независимое воздействие на дисфункцию настроения при БП [82]. Результаты ретроспективного анализа у пациентов с БП с инсулинорезистентностью или ожирением показали, что после терапии эксенатидом значительно улучшаются когнитивные функции [83]. Но есть эксперименты и с альтернативным результатом. 194 пациента с БП без СД2 приняли участие в исследовании III фазы. Все участники были разделены на две группы для получения подкожных инъекций 2 мг эксенатида или плацебо один раз в неделю в течение 96 недель в дополнение к препаратам дофамина. Согласно основным результатам (оценка по части III MDS-UPDRS) и вторичным результатам (оценка состояния «вне приема лекарств», изменения эквивалентных суточных доз леводопы, показатели немоторных симптомов и качества жизни), в этом исследовании было установлено, что статистически значимых различий между пациентами, получавшими эксенатид и плацебо, не было. Побочные эффекты включали реакции в месте инъекции, тошноту, инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей, потерю веса [81].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИРАГЛУТИДА ПРИ БП

Клиническая эффективность лираглутида оценивалась в одноцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы. 63 пациента с идиопатической БП (в возрасте от 25 до 85 лет) были разделены на группы для получения подкожных инъекций лираглутида (1,2 или 1,8 мг, в зависимости от переносимости) или плацебо один раз в день в течение 52 недель, в дополнение к обычной терапии. 12 человек были досрочно исключены из исследования (9 в группе лираглутида и 3 в группе плацебо). Причиной исключения были побочные эффекты и несоблюдение

режима терапии. Лечение лираглутидом значительно улучшило повседневную активность у пациентов с идиопатической БП по оценке шкалы немоторных симптомов (NMSS), II MDS-UPDRS и шкалы тревожности Паркинсона. Побочные эффекты в этом исследовании — реакции в месте инъекции, тошнота, потеря аппетита и диспепсия [78].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИКСИСЕНАТИДА ПРИ БП

В исследовании II фазы с участием 156 пациентов с ранней стадией БП оценивали влияние ликсисенатида на прогрессирование двигательных нарушений. Все участники, у которых диагноз БП был поставлен менее трех лет назад, и которые получали стабильные дозы лекарств и не имели двигательных осложнений, были разделены на две группы. Одна группа получала подкожные инъекции ликсисенатида (до 20 мкг в день), а другая — плацебо в качестве дополнительного лечения к обычной терапии в течение 12 месяцев, после чего следовал 2-месячный период отмены препаратов. Это исследование показало, что ликсисенатид замедляет двигательные нарушения у пациентов с ранней стадией БП, согласно показателям MDS-UPDRS. Тошнота наблюдалась у 46 % участников в группе ликсисенатида и у 12 % в группе плацебо. Желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как рвота и гастроэзофагеальный рефлюкс, были зарегистрированы у участников как из группы плацебо, так и из группы, получавшей ликсисенатид [79].

ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НЕЙРОПАТОЛОГИЯХ

В настоящее время нет клинических исследований, изучающих применение агонистов рецепторов ГПП-1 при БГ, доклинические эксперименты показали, что препараты этой группы могут улучшать патологические фенотипы в животных моделях этой болезни. Показано, что лечение лираглутидом улучшает передачу сигналов инсулина в нейрональных клетках, экспрессирующих мутантные белки хантингина, снижает уровень АФК и повышает жизнеспособность клеток. Более того, лираглутид способствует процессу аутофагии в нейрональных клетках посредством активации пути АМПК, что приводит к усиленному удалению агрегатов мутантного белка хантингина [84]. В модели БГ у крыс, вызванной 3-нитропропионовой кислотой (3-NP), лечение лираглутидом смягчало структурные и гистопатологические повреждения в полосатом теле и улучшало когнитивные функции [85]. Терапевтические эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 при БАС остаются спорными и находятся в процессе изучения.

Комментарий главного редактора

Агонисты рецепторов ГПП-1 демонстрируют многообещающие терапевтические эффекты при НДЗ, благодаря сложным механизмам, защищающим нейроны от повреждения и способствующим процессам регенерации. Эти механизмы включают усиление инсулиновой сигнализации, подавление нейровоспаления, повышение антиоксидантной способности, стимуляцию биогенеза митохондрий, усиление функций лизосом и ингибирование апоптоза.

Терапевтические возможности семаглутида как нейропротектора были подтверждены в ходе экспериментального исследования, основанного на анализе более миллиона карт пациентов с СД2 без ранее диагностированной БА. Результаты этой масштабной исследовательской работы продемонстрировали, что терапия семаглутидом значительно снижает риск развития и первичной диагностики БА (от 40 до 70 %) по сравнению со всеми известными противодиабетическими препаратами. Эти обнадеживающие данные позволяют рассматривать семаглутид и все семейство агонистов рецепторов ГПП-1 не только как препараты первой линии в лечении СД 2 и ожирения, но эффективные нейропротективные средства при различных нейродегенеративных заболеваниях у коморбидных пациентов.

Современные тенденции требуют обращать пристальное внимание при выборе препаратов не только на действующее вещество, но и на вспомогательные вещества — консерванты, используемые в инъекционных формах. В настоящее время стабилизация лекарственных средств фенолом или парабенами является устаревшей фармацевтической технологией.

Препарат Велгия® эко (семаглутид 2,4 мг, ПРОМОМЕД) не содержит консервантов: только семаглутид и буферный раствор, выпускается в однодозовых одноразовых автоинжекторах, интуитивно-понятных и удобных для использования, что помогает не только снизить риски аллергических реакций, но и сделать терапию еще более удобной и безопасной, что особенно важно для пациентов с сочетанной метаболической и нейродегенеративной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Агонисты рецепторов ГПП-1 зарекомендовали себя как перспективные лекарственные средства для лечения БА и БП. Терапия семаглутидом значительно снижает риск развития и, соответственно, частоту первичной диагностики БА у пациентов с СД2. Лираглутид улучшает когнитивные функции у пациентов с БА, а эксенатид, лираглутид и ликсисенатид продемонстрировали многообещающие терапевтические результаты на ранних стадиях БП в ходе II фазы клинических испытаний. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования этой группы препаратов для эффективного и максимально безопасного применения при НДЗ с целью улучшения качества жизни пациентов с этой сложной неврологической патологией.

Литература

1. S.S. Sabari, K. Balasubramani, M. Iyer, H.W. Sureshbabu, D. Venkatesan, A.V. Gopalakrishnan, A. Narayanaswamy, N. Senthil Kumar, B. Vellingiri Type 2 diabetes (T2DM) and Parkinson's disease (PD): a mechanistic approach *Mol. Neurobiol.*, 60 (8) (2023), pp. 4547-4573.
2. J.A. Santiago, M. Karthikeyan, M. Lackey, D. Villavicencio, J.A. Potashkin Diabetes: a tipping point in neurodegenerative diseases *Trends Mol. Med.*, 29 (12) (2023), pp. 1029-1044.
3. M. Schubert The correlation between diabetes mellitus and neurodegenerative diseases *Klin. Monbl Augenheilkd.*, 240 (2) (2023), pp. 130-135.

4. Y.W. Yang, T.F. Hsieh, C.I. Li, C.S. Liu, W.Y. Lin, J.H. Chiang, T.C. Li, C.C. Lin Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study *Medicine*, 96 (3) (2017), Article e5921.
5. H. Wood Diabetes could hasten MCI-to-AD conversion *Nat. Rev. Neurol.*, 20 (8) (2024) 456-456.
6. G. Bedse, F. Di Domenico, G. Serviddio, T. Cassano Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge *Front Neurosci.*, 9 (2015).
7. Athauda, T. Foltynie Insulin resistance and Parkinson's disease: a new target for disease modification? *Prog. Neurobiol.*, 145-146 (2016), pp. 98-120.
8. J.A. Santiago, J.A. Potashkin Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes *Trends Mol. Med.*, 19 (3) (2013), pp. 176-186.
9. F. Fiory, G. Perruolo, I. Cimmino, S. Cabaro, F.C. Pignatola, C. Miele, F. Beguinot, P. Formisano, F. Oriente The relevance of insulin action in the dopaminergic system *Front Neurosci.*, 13 (2019), p. 868.
10. K. Talbot, H.-Y. Wang, H. Kazi et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline *J. Clin. Invest.*, 122 (4) (2012), pp. 1316-1338.
11. M. Yarchoan, J.B. Toledo, E.B. Lee, Z. Arvanitakis, H. Kazi, L.-Y. Han, N. Louneva, V.M.Y. Lee, S.F. Kim, J.Q. Trojanowski, S.E. Arnold Abnormal serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 is associated with tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies *Acta Neuropathol.*, 128 (5) (2014), pp. 679-689.
12. P. Novak, D.A. Pimentel Maldonado, V. Novak Safety and preliminary efficacy of intranasal insulin for cognitive impairment in Parkinson disease and multiple system atrophy: a double-blinded placebo-controlled pilot study *PLoS One*, 14 (4) (2019), Article e0214364.
13. Craft S. Baker, L.D. Montine, T.J. Minoshima et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial *Arch. Neurol.*, 69 (1) (2012), pp. 29-38.
14. E.M. Rhea, C. Rask-Madsen, W.A. Banks Insulin transport across the blood-brain barrier can occur independently of the insulin receptor *J. Physiol.*, 596 (19) (2018), pp. 4753-4765.
15. J. Nowell, E. Blunt, D. Gupta, P. Edison Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease *Ageing Res Rev.*, 89 (2023), Article 101979.

16. L. Yang, H. Wang, L. Liu, A. Xie The Role of Insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3 β Signaling in Parkinson's Disease Dementia *Front Neurosci.*, 12 (2018).
17. Rustenbeck Desensitization of insulin secretion *Biochem. Pharmacol.*, 63 (11) (2002), pp. 1921-1935.
18. Hölscher Brain insulin resistance: role in neurodegenerative disease and potential for targeting *Expert Opin. Invest. Drugs*, 29 (4) (2020), pp. 333-348.
19. J.J. Holst The physiology of glucagon-like peptide 1 *Physiol. Rev.*, 87 (4) (2007), pp. 1409-1439.
20. Cd Graaf, D. Donnelly, D. Wootten et al. Glucagon-like peptide-1 and its class b g protein-coupled receptors: a long march to therapeutic successes *Pharm. Rev.*, 68 (4) (2016), p. 954.
21. K. Kalinderi, V. Papaliagkas, L. Fidani GLP-1 receptor agonists: a new treatment in Parkinson's disease *Int. J. Mol. Sci.*, 25 (7) (2024).
22. M. Dong, F. Gao, D.J. Pinon, L.J. Miller Insights into the structural basis of endogenous agonist activation of family B G protein-coupled receptors *Mol. Endocrinology*, 22 (6) (2008), pp. 1489-1499.
23. M.E. Doyle, J.M. Egan Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas *Pharmacol. Ther.*, 113 (3) (2007), pp. 546-593.
24. C.S. Marathe, C.K. Rayner, K.L. Jones, M. Horowitz Effects of GLP-1 and incretin-based therapies on gastrointestinal motor function *Exp. Diabetes Res.*, 2011 (2011), Article 279530.
25. L.X.S. Farah, V. Valentini, T.D. Pessoa, G. Malnic, A.A. McDonough, A.C.C. Girardi The physiological role of glucagon-like peptide-1 in the regulation of renal function *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 310 (2) (2015), pp. F123-F127.
26. R.O. Crajoinas, F.T. Oricchio, T.D. Pessoa, B.P.M. Pacheco, L.M.A. Lessa, G. Malnic, A.C.C. Girardi Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 301 (2) (2011), pp. F355-F363.
27. K. Katsurada, S.S. Nandi, N.M. Sharma, H. Zheng, X. Liu, K.P. Patel Does glucagon-like peptide-1 induce diuresis and natriuresis by modulating afferent renal nerve activity? *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 317 (4) (2019), pp. F1010-F1021.
28. J. Vendrell, R. El Bekay, B. Peral et al. Study of the potential association of adipose tissue GLP-1 receptor with obesity and insulin resistance *Endocrinology*, 152 (11) (2011), pp. 4072-4079.
29. T. Jin, J. Weng Hepatic functions of GLP-1 and its based drugs: current disputes and perspectives *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 311 (3) (2016), pp. E620-E627.
30. J. Li, J. Zheng, S. Wang, H.K. Lau, A. Fathi, Q. Wang Cardiovascular benefits of native GLP-1 and its metabolites: an indicator for GLP-1-therapy strategies *Front Physiol.*, 8 (2017), p. 15.
31. S. Ravassa, A. Zudaire, J. Díez GLP-1 and cardioprotection: from bench to bedside *Cardiovasc Res*, 94 (2) (2012), pp. 316-323.
32. T. Perry, N.J. Haughey, M.P. Mattson, J.M. Egan, N.H. Greig Protection and reversal of excitotoxic neuronal damage by glucagon-like peptide-1 and exendin-4 *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 302 (3) (2002), pp. 881-888.
33. Athauda, T. Foltynie The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action *Drug Discov. Today*, 21 (5) (2016), pp. 802-818.
34. M.J. During, L. Cao, D.S. Zuzga, J.S. Francis, H.L. Fitzsimons, X. Jiao, R.J. Bland, M. Klugmann, W.A. Banks, D.J. Drucker, C.N. Haile Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection *Nat. Med.*, 9 (9) (2003), pp. 1173-1179.
35. Hamilton, C. Hölscher Receptors for the incretin glucagon-like peptide-1 are expressed on neurons in the central nervous system *Neuroreport*, 20 (13) (2009), pp. 1161-1166.
36. C.H. Lee, S.J. Jeon, K.S. Cho, E. Moon, A. Sapkota, S.H. Jun, J.H. Ryu, J.W. Choi Activation of glucagon-like peptide-1 receptor promotes neuroprotection in experimental autoimmune encephalomyelitis by reducing neuroinflammatory responses *Mol. Neurobiol.*, 55 (4) (2018), pp. 3007-3020.
37. Fernández-Millán, M.A. Martín, L. Goya, E. Lizárraga-Mollinedo, F. Escrivá, S. Ramos, C. Álvarez Glucagon-like peptide-1 improves beta-cell antioxidant capacity via extracellular regulated kinases pathway and Nrf2 translocation *Free Radic. Biol. Med.*, 95 (2016), pp. 16-26.
38. W. Liu, J. Jalewa, M. Sharma, G. Li, L. Li, C. Hölscher Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease *Neuroscience*, 303 (2015), pp. 42-50.
39. G.D. Femminella, L. Bencivenga, L. Petraglia, L. Visaggi, L. Gioia, F.V. Grieco, C. de Lucia, K. Komici, G. Corbi, P. Edison, G. Renzo, N. Ferrara Antidiabetic drugs in Alzheimer's disease: mechanisms of action and future perspectives *J. Diabetes Res.*, 2017 (2017), Article 7420796.
40. Yoon, Y.K. Kim, J. Song Glucagon-like peptide-1 suppresses neuroinflammation and improves neural structure *Pharmacol. Res.*, 152 (2020), Article 104615.
41. Y. Li, T. Perry, M.S. Kindy et al. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 106 (4) (2009), pp. 1285-1290.
42. Harkavyi, A. Abuirmeileh, R. Lever, A.E. Kingsbury, C.S. Biggs, P.S. Whitton Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation reverses key deficits in distinct rodent models of Parkinson's disease *J. Neuroinflamm.*, 5 (2008), p. 19.
43. Andersen, A. Lund, F.K. Knop, T. Vilsbøll Glucagon-like peptide 1 in health and disease *Nat. Rev. Endocrinol.*, 14 (7) (2018), pp. 390-403.
44. C.F. Deacon, L. Pridal, L. Klarskov, M. Olesen, J.J. Holst Glucagon-like peptide 1 undergoes differential tissue-specific metabolism in the anesthetized pig *Am. J. Physiol.*, 271 (3) (1996), pp. E458-E464.
45. K.A. Lyseng-Williamson Glucagon-like peptide-1 receptor analogues in type 2 diabetes: their use and differential features *Clin. Drug Invest.*, 39 (8) (2019), pp. 805-819.
46. M.A. Nauck, D.R. Quast, J. Wefers, J.J. Meier GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art *Mol. Metab.*, 46 (2021), Article 101102.
47. P.L. McCormack Exenatide twice daily: a review of its use in the management of patients with type 2 diabetes mellitus *Drugs*, 74 (3) (2014), pp. 325-351.
48. T. Forst, A. Pfützner Pharmacological profile, efficacy and safety of lixisenatide in type 2 diabetes mellitus *Expert Opin. Pharm.*, 14 (16) (2013), pp. 2281-2296.
49. S. Brunton, J.A. Davidson Exenatide once weekly: a review of pharmacology and treatment considerations in type 2 diabetes *Clin. Ther.*, 38 (3) (2016), pp. 582-594.
50. Y. Cai, L. Wei, L. Ma, X. Huang, A. Tao, Z. Liu, W. Yuan Long-acting preparations of exenatide *Drug Des. Devel Ther.*, 7 (2013), pp. 963-970.
51. E.M. Sisson Liraglutide: clinical pharmacology and considerations for therapy *Pharmacotherapy*, 31 (9) (2011), pp. 896-911.
52. J.J. Neumiller, T.E. Sonnett, L.D. Wood, S.M. Setter, R.K. Campbell Pharmacology, efficacy and safety of liraglutide in the management of type 2 diabetes *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 3 (null) (2010), pp. 215-226.
53. Brønden, F.K. Knop, M.B. Christensen Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of albiglutide *Clin. Pharm.*, 56 (7) (2017), pp. 719-731.
54. M.A. Young, J.A. Wald, J.E. Matthews, R. Scott, R.J. Hodge, H. Zhi, R.R. Reinhardt Clinical pharmacology of albiglutide, a GLP-1 receptor agonist *Post. Med.*, 126 (7) (2014), pp. 84-97.
55. A.J. Scheen Dulaglutide (LY-2189265) for the treatment of type 2 diabetes *Expert Rev. Clin. Pharm.*, 9 (3) (2016), pp. 385-399.
56. Andersen, F.K. Knop, T. Vilsbøll A pharmacological and clinical overview of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes *Drugs*, 81 (9) (2021), pp. 1003-1030.
57. R.V. Overgaard, A. Navarria, S.H. Ingwersen, T.A. Bækdal, R.J. Kildemoes Clinical pharmacokinetics of oral semaglutide: analyses of data from clinical pharmacology trials *Clin. Pharm.*, 60 (10) (2021), pp. 1335-1348.
58. P.L. McClean, V. Parthasarathy, E. Favre, C. Hölscher The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease *Neurosci.*, 31 (17) (2011), p. 6587.
59. G.N. Salles, M.L. Calió, C. Hölscher, C. Pacheco-Soares, M. Porcionatto, A.O. Lobo Neuroprotective and restorative properties of the GLP-1/GIP dual agonist DA-JC1 compared with a GLP-1 single agonist in Alzheimer's disease *Neuropharmacology*, 162 (2020), Article 107813.
60. P.L. McClean, C. Hölscher Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease *Neuropharmacology*, 76 (2014), pp. 57-67.
61. H.H. Hansen, K. Fabricius, P. Barkholt, M.L. Niehoff, J.E. Morley, J. Jelsing, C. Pyke, L.B. Knudsen, S.A. Farr, N. Vrang The GLP-1 receptor agonist liraglutide improves memory function and increases hippocampal CA1 neuronal numbers in a senescence-accelerated mouse model of Alzheimer's disease *Alzheimers Dis.*, 46 (4) (2015), pp. 877-888.
62. J. An, Y. Zhou, M. Zhang, Y. Xie, S. Ke, L. Liu, X. Pan, Z. Chen Exenatide alleviates mitochondrial dysfunction and cognitive impairment in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease *Behav. Brain Res.*, 370 (2019), Article 111932.
63. Zhou, S. Chen, P. Peng, Z. Gu, J. Yu, G. Zhao, Y. Deng Dulaglutide ameliorates STZ induced AD-like impairment of learning and memory ability by modulating hyperphosphorylation of tau and NFs through GSK3 β *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 511 (1) (2019), pp. 154-160.
64. H.Y. Cai, C. Hölscher, X.H. Yue, S.X. Zhang, X.H. Wang, F. Qiao, W. Yang, J.S. Qi Lixisenatide rescues spatial memory and synaptic plasticity from amyloid β protein-induced impairments in rats *Neuroscience*, 277 (2014), pp. 6-13.
65. H.Y. Cai, Z.J. Wang, C. Hölscher, L. Yuan, J. Zhang, P. Sun, J. Li, W. Yang, M.N. Wu, J.S. Qi Lixisenatide attenuates the detrimental effects of amyloid β protein on spatial working memory and hippocampal neurons in rats *Behav. Brain Res.*, 318 (2017), pp. 28-35.
66. H.Y. Cai, J.T. Yang, Z.J. Wang, J. Zhang, W. Yang, M.N. Wu, J.S. Qi Lixisenatide reduces amyloid plaques, neurofibrillary tangles and neuroinflammation in an APP/PS1/tau mouse model of Alzheimer's disease *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 495 (1) (2018), pp. 1034-1040.
67. Y. Seino, M. Fukushima, D. Yabe GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences *J. Diabetes Invest.*, 1 (1-2) (2010), pp. 8-23.

68. Shi, Z. Zhang, L. Li, C. Hölscher A novel dual GLP-1/GIP receptor agonist alleviates cognitive decline by re-sensitizing insulin signaling in the Alzheimer icv. STZ rat model *Behav. Brain Res.*, 327 (2017), pp. 65-74.
69. Maskery, E.M. Goulding, S. Gengler, J.U. Melchiorson, M.M. Rosenkilde, C. Hölscher The Dual GLP-1/GIP receptor agonist DA4-JC shows superior protective properties compared to the GLP-1 analogue liraglutide in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.*, 35 (2020).
70. Y. Cao, C. Hölscher, M.M. Hu, T. Wang, F. Zhao, Y. Bai, J. Zhang, M.N. Wu, J.S. Qi DA5-CH, a novel GLP-1/GIP dual agonist, effectively ameliorates the cognitive impairments and pathology in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease *Eur. J. Pharm.*, 827 (2018), pp. 215-226.
71. Edison, G.D. Femminella, C.W. Ritchie et al. Evaluation of liraglutide in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer S. Assoc.*, 17 (S9) (2021), Article e057848.
72. M. Gejl, A. Gjedde, L. Egefjord, A. Møller, S.B. Hansen, K. Vang, A. Rodell, H. Brændgaard, H. Gottrup, A. Schacht, N. Møller, B. Brock, J. Rungby In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial *Front Aging Neurosci.*, 8 (2016), p. 108.
73. K.T. Watson, T.E. Wroolie, G. Tong et al. Neural correlates of liraglutide effects in persons at risk for Alzheimer's disease *Behav. Brain Res.*, 356 (2019), pp. 271-278.
74. R.J. Mullins, M. Mustapic, C.W. Chia, O. Carlson, S. Gulyani, J. Tran, Y. Li, M.P. Mattson, S. Resnick, J.M. Egan, N.H. Greig, D. Kapogiannis A pilot study of exenatide actions in Alzheimer's disease *Curr. Alzheimer Res.*, 16 (8) (2019), pp. 741-752.
75. Atri, H.H. Feldman, C.T. Hansen, J.B. Honore, P. Johannsen, F.K. Knop, P. Poulsen, L.L. Raket, M. Sano, H. Soininen, J. Cummings evoke and evoke+ : design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating the neuroprotective effects of semaglutide in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer S. Assoc.*, 18 (S10) (2022), Article e062415.
76. W. Wang, Q. Wang, X. Qi, M. Gurney, G. Perry, N.D. Volkow, P.B. Davis, D.C. Kaelber, R. Xu Associations of semaglutide with first-time diagnosis of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes: target trial emulation using nationwide real-world data in the US. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer' S. Assoc.*, 20 (12) (2024), pp. 8661-8672.
77. Athauda, K. Maclagan, S.S. Skene et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet*, 390 (10103) (2017), pp. 1664-1675.
78. Hogg, T. Wu, C. Bresee, J. Wertheimer, C. Malatt, E. Tan, H. Pomeroy, M. Nuno, R. Wyse, M. Tagliati A phase II, RANdomized, Double-blinded, Placebo-controlled Trial of Liraglutide in Parkinson's disease SSRN Electron. J. (2022).
79. W.G. Meissner, P. Remy, C. Giordana et al. Trial of lixisenatide in early Parkinson's disease *N. Engl. J. Med.*, 390 (13) (2024), pp. 1176-1185.
80. McGarry, S. Rosanbalm, M. Leinonen et al. Safety, tolerability, and efficacy of NLY01 in early untreated Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet Neurol.*, 23 (1) (2024), pp. 37-45.
81. N. Vijaratnam, C. Girges, G. Auld et al. Exenatide once a week versus placebo as a potential disease-modifying treatment for people with Parkinson's disease in the UK: a phase 3, multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled trial *Lancet*, 405 (10479) (2025), pp. 627-636.
82. Athauda, K. Maclagan, N. Budnik, L. Zampedi, S. Hibbert, S.S. Skene, K. Chowdhury, I. Aviles-Olmos, P. Limousin, T. Foltynie What effects might exenatide have on non-motor symptoms in Parkinson's disease: a post hoc analysis *J. Park. 'S. Dis.*, 8 (2018), pp. 247-258.
83. Athauda, K. Maclagan, N. Budnik, L. Zampedi, S. Hibbert, I. Aviles-Olmos, K. Chowdhury, S.S. Skene, P. Limousin, T. Foltynie Post hoc analysis of the Exenatide-PD trial—Factors that predict response *Eur. J. Neurosci.*, 49 (3) (2019), pp. 410-421.
84. C.C. Chang, T.C. Lin, H.L. Ho, C.Y. Kuo, H.H. Li, T.A. Korolenko, W.J. Chen, T.J. Lai, Y.J. Ho, C.L. Lin GLP-1 analogue liraglutide attenuates mutant huntingtin-induced neurotoxicity by restoration of neuronal insulin signaling *Int. J. Mol. Sci.*, 19 (9) (2018).
85. S.M. Shawki, M.A. Saad, R.M. Rahmo, W. Wadie, H.S. El-Abhar Liraglutide improves cognitive and neuronal function in 3-NP rat model of Huntington's disease *Front. Pharmacol.*, 12 (2021), Article 731483
86. D. Aksoy, V. Solmaz, T. Çavus et al. Neuroprotective effects of exenatide in a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease, *Am. J. Med. Sci.* 354 (3) (2017) 319–324.
87. E.A. Elbasuoni, R.F. Ahmed, Mechanism of the neuroprotective effect of GLP-1 in a rat model of Parkinson's with pre-existing diabetes, *Neurochem. Int.* 131 (2019) 104583.
88. S.P. Yun, T.I. Kam, N. Panicker, S. et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease, *Nat. Med.* 24 (7) (2018) 931–938.
89. R. Lennox, P.R. Flatt, V.A. Gault, Lixisenatide improves recognition memory and exerts neuroprotective actions in high-fat fed mice, *Peptides* 61 (2014) 38–47.