

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-139-147>



## Трегалоза — дисахарид, сохраняющий жизнь

Хорошнина Л. П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, д. 2, Россия

**Для цитирования:** Хорошнина Л. П. Трегалоза — дисахарид, сохраняющий жизнь. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;198(2): 139–147. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-139-147

**Хорошнина Лидия Павловна**, профессор, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана

✉ Для переписки:

**Хорошнина  
Лидия Павловна**  
solt54@mail.ru

### Резюме

В последние десятилетия опубликовано значительное количество научных работ, посвященных изучению специфических физико-химических свойств особого сахара — трегалозы и ее роли в живых системах. Трегалоза широко распространена в природе. Этот уникальный дисахарид, состоящий из двух молекул глюкозы, защищает белки и мембраны клеток от инактивации или денатурации, вызванной различными стрессовыми условиями, включая высыхание, обезвоживание, жару, холод, окисление, тепловой шок, гипоксию, длительное отсутствие кислорода. Трегалоза усиливает аутофагию, защищая клетки организмов от различных стрессорных воздействий; является модификатором аномального накопления белка при нейродегенеративных заболеваниях человека; оказывает благоприятное действие на эндотелий сосудов; положительно влияет на обменные процессы в организме, в т.ч. на течение сахарного диабета 2-го типа — и это лишь незначительная часть положительных эффектов, которые оказывает трегалоза на организм.

**Ключевые слова:** трегалоза, октасульфаттрегалозы, нейропротекция, криопротекция, сахарозаменитель, сахарный диабет, дисфункция эндотелия, стеатоз печени, высыхание, обезвоживание, тепловой шок, гипоксия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-139-147>

# Trehalose is a Life-Saving Sugar

L. P. Khoroshinina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia

**For citation:** Khoroshinina L. P. Trehalose is a Life-Saving Sugar. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2): 139–147. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-139-147

✉ Corresponding author:

**Lidiya P. Khoroshinina**  
solt54@mail.ru**Lydia P. Khoroshinina**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V. A. Valdman; Scopus Author ID: 6506241737, Researcher ID: AAM-5219–2021, ORCID: 0000–0002–4930–1424

## Summary

In recent decades, a significant number of scientific papers have been published on the study of the specific physicochemical properties of a special sugar, trehalose, and its role in living systems. Trehalose is widely distributed in nature. This unique disaccharide, consisting of two glucose molecules, protects proteins and cell membranes from inactivation or denaturation caused by various stress conditions, including desiccation, dehydration, heat, cold, oxidation, heat shock, hypoxia, prolonged absence of oxygen. Trehalose enhances autophagy, protecting cells of organisms from various stress influences; is a modifier of abnormal protein accumulation in human neurodegenerative diseases; has a favorable effect on vascular endothelium; positively affects metabolic processes in the body, including the course of type 2 diabetes — and this is only a few of the positive effects that trehalose has on the body.

**Keywords:** trehalose, trehalose octasulfate, neuroprotection, cryoprotection, sugar substitute, diabetes, endothelial dysfunction, liver steatosis, desiccation, dehydration, heat shock, hypoxia

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Введение

### Специфические физико-химические свойства трегалозы и ее роль в живых системах на Земле

В настоящее время известно большое количество научных работ, посвященных изучению специфических физико-химических свойств особого дисахарида – трегалозы и ее роли в живых системах [1, 2, 3, 4, 5]. Трегалоза – это стабильный, бесцветный, не имеющий запаха и не восстанавливающий дисахарид, в котором две единицы глюкозы связаны α-1,1-гликозидной связью. Этот сахар присутствует в разнообразных организмах. В дрожжах и растениях, например, трегалоза используется как сигнальная молекула, необходимая для контроля за метаболическими процессами или за темпами роста этих организмов [3]. Метаболизм трегалозы определяется ферментами, одним из которых является трегалаза, участвующая в энергетическом метаболизме, регулирующая и контролирующая уровень трегалозы в клетках. Недавние исследования, проведенные с использованием дрожжей, показали, что ферменты, участвующие в синтезе трегалозы, функционируют вместе и активность этого комплекса строго регулируется на генетическом уровне [3].

Впервые трегалоза была обнаружена в 1832 году, в мицелии гриба р. *Claviceps* (спорынья), паразитирующего на ржи [2]. В XX веке, на протяжении

нескольких десятилетий, проводился химический синтез и накапливались значительные научные сведения о метаболизме и природных источниках трегалозы. Установлено, например, что этот уникальный дисахарид защищает белки и мембраны клеток от инактивации или денатурации, вызванных различными стрессовыми условиями существования, включая высыхание, обезвоживание, тепло, холод, окисление, тепловой шок, гипоксию, длительное отсутствие кислорода [1, 5]. Показано, что адаптационные процессы, возникающие при воздействии стресса на одноклеточные организмы, способствуют синтезу значительного количества трегалозы, помогающей этим организмам сохранять клеточную целостность. Считается, что протективное действие трегалозы происходит из-за предотвращения денатурации белков, которые при стрессе деградировали бы. Приведенное объяснение может быть принято как верное предположение, поскольку трегалоза замедляет скорость агрегации полиглутамин-опосредованного белка и результирующий патогенез, стабилизируя тем самым модельный белок, склонный к агрегации [6].

Трегалоза широко распространена в природе, она встречается у бактерий, дрожжей, грибов,

насекомых, беспозвоночных, у низших и высших растений, где этот дисахарид может быть источником энергии и углерода. Трегалоза выполняет протекторную функцию в живых организмах не только во время стрессорных состояний, она, например, входит в состав гемолимфы и является транспортной формой моносахаридов в кровеносной системе насекомых. Среди растений наибольшее количество трегалозы было обнаружено в спорах мицелиальных грибов и в дрожжах (от 16 до 30%) [7, 3, 8]. В растениях точная роль трегалозы до сих пор остается неясной: трегалоза играет защитную роль во время абиотических стрессов, но некоторые продукты метаболизма трегалозы могут оказывать негативное влияние на физиологию растений [8].

Наличие трегалозы у млекопитающих организмов долгое время было недоказанным, несмотря на то, что у некоторых людей еще в середине XX века был обнаружен активный фермент – трегалаза, превращающий в тонком кишечнике трегалозу в две молекулы глюкозы. К настоящему времени стал известен ген, участвующий в синтезе трегалозы, который идентифицирован у многих организмов, даже у тех, кто имеет очень низкий, трудно выявляемый уровень трегалозы, т.е. трегалоза является

универсальным соединением, свойственным всему живому в природе [5]. Трегалоза, присутствуя у многих видов млекопитающих, усиливает аутофагию, защищает клетки от влияния стрессовых воздействий окружающей среды, является модификатором аномального накопления белка при нейродегенеративных заболеваниях человека [9]. Этот дисахарид оказывает адаптивные метаболические и микробные воздействия, которые различны по своей направленности, зависят от стабильности, биодоступности соединений и стереоспецифической трансдукции сигналов [10], то есть процесса, при помощи которого клетка превращает один тип сигнала / тип стимула в другой. Кроме свободной трегалозы, в природе встречаются её видоизмененные варианты: димиколат трегалозы (TDM) и его стерео-изометрические производные, дикориномиколаты трегалозы (TDCM). TDM и TDCM, имея низкую токсичность, проявляют ингибирующий эффект в эксперименте на мышах с метастазами опухолевых клеток в легкие [11]. В настоящее время синтезировано новое соединения трегалозы – это октасульфат трегалозы, который, при его использовании *in vitro*, увеличивал длительность времени свертывания крови [12].

### Получение трегалозы в промышленных объемах и безопасность её использования

Свойства трегалозы изучены достаточно хорошо, поэтому в настоящее время осуществляется крупномасштабное промышленное получение этого дисахарида и широкое его внедрение в практическую деятельность человека [13]. Трегалозохимия – относительно новая и ускоренно развивающаяся промышленная сфера. Проведенные исследования доказывают, что полимеры производных трегалозы являются экологически безопасными, биосовместимыми и биоразлагаемыми веществами. Различительные свойства трегалозы обусловлены ее структурой, симметрией, растворимостью, кинетической и термодинамической стабильностью и универсальностью [14]. Трегалозу получают, используя биотехнологические методы, основанные на ферментативном превращении крахмала. Исходным материалом служит крахмал кукурузы или тапиоки, который предварительно обрабатывают  $\alpha$ -амилазой, изоамилазой и рядом других ферментов, необходимых для получения смеси неразветвленных мальтоолигосахаридов, которые затем превращают в трегалозу [13]. К 2005 году ежегодное производство трегалозы составляло около 30 000 тонн дигидрата трегалозы с чистотой продукта 98%. В 1990 год стоимость 1 кг трегалозы исчислялась \$700, но в XXI веке, благодаря новым технологиям, стоимость этого дисахарида значительно снизилась.

Определена физиологическая способность человеческого организма ассимилировать этот дисахарид. Безопасные дозы потребления человеком трегалозы составляют до 50 г в сутки [14]. Ни в одном из восьми исследований безопасности, проведенных при использовании трегалозы (до 10% в диете), не наблюдалось побочных эффектов, которые были бы связаны с лечением или дозой. В Японии изучена токсичность трегалозы для людей [15]. Показана

безопасность массового потребления этого дисахарида в коммерческих целях для использования его в качестве составной части потребительских продуктов. Трегалоза была признана безопасным пищевым ингредиентом Европейской системой регулирования после одобрения этого дисахарида Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами в США [13].

У некоторых людей отмечается непереносимость трегалозы. Еще в 1996 году, было обследовано 97 человек, у которых, в интраоперационно полученных биоптатах тонкой кишки, определялась активность фермента трегалазы [16]. По результатам завершеного исследования выяснилось, что дефицит трегалазы встречался в 8% случаев. Тесты на наличие нарушенной толерантности к трегалозе, проведенные у трех человек с низкой активностью трегалазы (6 МЕ/г белка), не выявили повышенной концентрации глюкозы в крови. У трех пациентов с дефицитом трегалазы наблюдалась также и лактазная недостаточность. В другом исследовании было задействовано 64 человека, которым была проведена пероральная нагрузка с трегалозой в дозе 25 г [17]. У 19 человек, из всех обследованных, возникли нарушения процессов пищеварения. У двух испытуемых обнаружен дефицит трегалазы. Клинические проявления нарушенных процессов пищеварения при непереносимости трегалозы были аналогичны симптомам, характерным для пациентов с непереносимостью лактозы. Клинические проявления непереносимости трегалозы обусловлены недостаточной ферментативной активностью соответствующего фермента в тонком кишечнике (трегалазы), который не обеспечивал эффективного гидролиза трегалозы. Следствие такого ферментативного дефекта является недостаточный гидролиз трегалозы в тонком кишечнике

и транзит её в толстую кишку, с последующим развитием осмотической диареи. В толстой кишке, как известно, бактериальная флора утилизирует непереващенные остатки пищи – лактозу, фруктозу, мелитозу, стахиозу, сорбитол, трегалозу, резистентный крахмал и волокна. В правых отделах ободочной толстой кишки обитают бактерии – продуценты водорода, в левых – продуценты метана. Водород абсорбируется в кровь, но большая его

часть используется теми же бактериями для восстановления сульфата в сульфид и конвертации углекислого газа в ацетат. В левых отделах толстой кишки водород потребляется метаногенами бактериями для восстановления углекислого газа в метан [18]. При значительном увеличении количества трегалозы в толстом кишечнике, её утилизация сопровождается увеличением продукции газов с развитием вздутия и метеоризма.

### Настоящее и будущее использование трегалозы

В настоящее время трегалоза используется в пищевой промышленности для сохранения пищевых продуктов в качестве подсластителя, в медицинской промышленности, в фармакологии, в качестве вспомогательного вещества во время сублимационной сушки различных продуктов в фармацевтической промышленности, в качестве ингредиента для сухих и обработанных пищевых продуктов, как нетоксичный криопротектор для хранения вакцин [19]. Этот нетоксичный дисахарид является перспективным средством криопротекции для клеток, применяемых в медицине [20]. Микроинъекции трегалозы оказывают благоприятное действие на криосервацию ооцитов человека: даже небольшие количества внутриклеточной трегалозы, в отсутствие какого-либо другого криопротектора, обеспечивают значительную защиту большого количества ооцитов от гибели из-за замораживания этих клеток [21]. Трегалоза используется в криоконсервации сперматозоидов и стволовых клеток, а также в разработке высоконадежного метода сохранения органов в трансплантологии [6].

Трегалоза применяется в диагностике туберкулеза из-за способности флуоресцеинсодержащего трегалозного субстрата (FITC-trehalose или ФИТЦ-трегалозы) включаться в метаболизм растущих бацилл туберкулеза. Добавление ФИТЦ-трегалозы к макрофагам, инфицированным *M. tuberculosis*, селективно и чувствительно определяет наличие *M. tuberculosis* в инфицированных макрофагах млекопитающих [22]. Бактерия туберкулеза, с внедренным субстратом ФИТЦ-трегалозы, синтезирует флуоресцентные бактерии, которые обнаруживаются при проведении микроскопии и выявлении у микроба селективной метки полюсов и мембраны.

В XXI веке применяются медицинские препараты, содержащие в своем составе трегалозу как активное вещество, и как вспомогательную субстанцию. В настоящее время известны противоопухолевые лекарственные средства, содержащие в своем составе трегалозу, которые используются для лечения некоторых онкологических заболеваний: рак ободочного отдела толстой кишки, злокачественное поражение молочной железы, поджелудочной железы, предстательной железы. Трегалоза входит в состав этих препаратов как вспомогательная субстанция и до недавнего времени считалось, что вспомогательные вещества – это неактивные ингредиенты, которые добавляются к активному лекарственному веществу для защиты от окисления и слишком быстрой деградации в месте введения лекарства; для благоприятной фармакокинетики основного вещества; для уско-

рения всасывания и большей биодоступности. На самом деле вспомогательные вещества редко бывают нейтральными, некоторые из них играют значительную роль, например, иницируя или участвуя в химических и физических взаимодействиях с активным веществом, что в некоторых случаях приводит к нарушению терапевтической активности лекарственного средства. Трегалоза, как вспомогательное вещество, используется в фармакологической промышленности при проведении сублимационной сушки [23]; применяется в офтальмологических растворах для обеспечения защиты, увлажнения и смазки поверхности глазного яблока [24, 25]; используется как вспомогательное средство в препаратах для улучшения метаболизма костной ткани и профилактики остеопороза [26]. Действие трегалозы, как вспомогательного вещества в лекарственном препарате, может быть не только позитивным, но и негативным. Описывается история клинического испытания двух вариантов пептида P140, который предполагалось использовать для лечения больных с системной красной волчанкой [27]: в одном варианте вспомогательным веществом был маннитол, в другом – трегалоза. Вариант лекарственного препарата с трегалозой нивелировал положительное действие пептида P140, поскольку именно трегалоза, оказывая внутреннее стимулирующее действие на процессы аутофагии, противодействовала благотворным эффектам этого пептида.

В настоящее время изучены свойства трегалозы как основного вещества, содержащегося в лекарственных препаратах и в лекарственных средствах. Трегалоза используется в офтальмологии при лечении больных [28, 24, 1, 29] с экссудативно-геморрагической формой возрастной макулярной дегенерации; при синдроме «сухих глаз». Глазные капли на основе трегалозы показали свою эффективность в предотвращении гибели эпителиоцитов роговицы человека, возникающей из-за их высыхания. Трегалоза способствует сохранению нормальной клеточной морфологии органа зрения, а также функции клеточной мембраны и пролиферативной активности. По мнению ряда авторов, трегалоза действует более эффективно, чем другие испытанные лекарственные средства, применяемые у пациентов с заболеваниями органов зрения.

Полисульфированная трегалоза (октасульфат трегалозы) представляется в зарубежной публикации [12] как новое антикоагулянтное средство двойного действия, которое в исследованиях *in vitro* увеличивало длительность времени свертывания крови; в экспериментальных исследованиях

in vivo, проведенных на крысах, обеспечивало заметное уменьшение тромба в размерах и массе. Кроме тромболитического эффекта, октасульфат трегалозы снижал агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозин-5'-дифосфатом (АДФ), что указывало на двойной антикоагулянтный и антитромбоцитарный механизм действия этого соединения.

В эксперименте было показано, что совместная лиофилизация аспирина с трегалозой уменьшала риск повреждения слизистой оболочки желудка у крыс из-за предположительного подавления трегалозой апоптоза клеток слизистой оболочки желудка, индуцированного аспирином [30].

### **Влияние трегалозы на развитие нейродегенеративных заболеваний и других патологических состояний**

Нейропротекторное действие трегалозы изучено на модельных животных с различными нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, Хантингтона, болезнь Альцгеймера. Все эти болезни обусловлены накоплением аномальных белков, неправильно складывающихся в пространстве и ухудшающих функцию нейронов. В основе этих патогенетических процессов – мутации, перепроизводство или нарушение деградации белков. В исследованиях на животных с экспериментальными нейродегенеративными заболеваниями было отмечено, что лечение трегалозой приводило к увеличению числа аутофагосом и маркеров аутофагии, зависящих от дозы и времени [32]. Физиологическая сущность нейропротективных свойств трегалозы остается неизученной до сих пор. Преобладает гипотеза о том, что трегалоза защищает нейроны, вызывая аутофагию, «очищая», тем самым, белковые агрегаты. Предполагается, что, взаимодействие  $\beta$ -пептида амилоида с клеточными мембранами играет центральную роль в патогенезе болезни Альцгеймера. На мышинной модели было показано, что трегалоза эффективно предотвращает агрегации многочисленных белков и задерживает развитие некоторых заболеваний, обусловленных отложением амилоида [33, 6, 34, 35]. Некоторые исследования на животных показали активацию аутофагии и снижение агрегации белка после введения трегалозы животным с экспериментальными нейродегенеративными заболеваниями, что подтверждает гипотезу индукции аутофагии. Недавнее исследование по изучению аутофагии показало, что трегалоза вмешивается в процесс от аутофагосомы к аутолизосоме – и это вызывает споры о прямом влиянии трегалозы на аутофагию [36].

В последнее время все большее внимание исследователей привлекает свойство трегалозы предотвращать нейродегенеративные расстройства у людей [32] за счет стабилизации белков и ускорения аутофагии. Исследования на людях, проводимые для предотвращения прогрессирования нейродегенеративных процессов, оправдывались низкой токсичностью трегалозы, что позволяло назначать этот дисахарид в течение длительного времени. При использовании трегалозы у пациентов с болезнью Хантингтона, болезнью Альцгеймера и нейробластомой снижался уровень токсичных

Противоопухолевое свойство трегалозы было доказано в эксперименте на мышах с индуцированным раком молочной железы. У животных, местно получавших трегалозу, наблюдалось заметное уменьшение объема опухоли, так как липосомы трегалозы индуцировали апоптоз опухолевых клеток молочной железы in vitro и in vivo [31]. В эксперименте на мышах, имевших метастатическое поражение легких, был доказан не только ингибирующий эффект димиколята трегалозы и его стерео-изометрических производных- дикориномиколатов трегалозы, но отмечена также и низкая токсичность указанных веществ для экспериментальных животных [11].

белковых агрегатов, увеличивалась аутофагия, что приводило к положительной динамике клинических симптомов, увеличивало выживаемость пациентов, т.е. трегалоза может предотвращать, вернее, сдерживать развитие нейродегенеративных расстройств, стабилизируя белки и способствуя аутофагии [9, 36].

Изучается пероральное использование трегалозы у пациентов со спиноцеребеллярной атаксией Эпштейна (болезнь Махадо-Джозефа), которая является аутосомно-доминантным нейродегенеративным прогрессирующим генетическим заболеванием. Проявляется медленно прогрессирующей мозжечковой атаксией, дизартрией, дисфагией, симптомами поражения моста, паркинсонизмом, сенсорной или моторной нейропатией, параличом голосовых связок, вестибулярной и вегетативной дисфункцией, нарушением сна, синдромом беспокойных ног, хронической болью, нарушениями памяти и эмоциональной сферы. Перорально используемая трегалоза может быть полезна пациентам с этим заболеванием [37, 38].

Как известно, современная медицина не имеет средств лечения пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, однако экспериментальные исследования позволяют предполагать потенциально положительное использование трегалозы для лечения таких больных: введение трегалозы мутантным трансгенным мышам линии SOD1 значительно продлевало продолжительность жизни подопытных животных и ослабляло прогрессирование признаков заболевания. Защитные эффекты трегалозы были связаны с повышением уровня аутофагии в мотонейронах. Лечение больных трегалозой приводило к значительному повышению экспрессии ключевых генов, связанных с аутофагией, на уровне митохондриальной РНК, включая Lc3, Becn1, Sqstm1 и Atg5 [39].

Трегалоза оказывает метаболическое действие на организм, но механизм этого влияния окончательно неясен до сих пор [40]. Трегалоза- естественный дисахарид, является индуктором аутофагии и его антиатеросклеротический и антистеатотический потенциал определяется условиями эксперимента. Длительное пероральное введение трегалозы мышам с экспериментальными умеренными и тяжелыми проатерогенными состояниями приводило к задержке развития атеросклероза и уменьшению

стеатоза печени [41]. Указанные эффекты трегалозы не были связаны с изменениями уровня холестерина плазмы, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) или липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Антистеатотическое действие трегалозы на печень было обусловлено индукцией аутофагии, то есть процессом, при котором внутренние компоненты клетки доставляются внутрь её лизосом или вакуолей и подвергаются в них деградации. Молекулярные механизмы антиатеросклеротического действия трегалозы и ее ингибирующего действия на стеатоз печени требуют дальнейшего уточнения [41]. Проведенное другое экспериментальное исследование показало, что использование в течение четырех недель 2% трегалозы в питьевой воде, которой поили мышей, восстанавливало как NO-опосредованную эндотелийзависимую дилатацию, так и жесткость больших эластичных артерий у старых мышей до уровня, наблюдаемого у молодых животных, но не оказывало никакого эффекта на молодые особи [42]. В последующей работе авторы получили доказательства нарушенных функций митохондрий при старении артерий, что подтверждает связь между этими процессами и жесткостью артерий. Было показано, что трегалоза положительно влияла на функции митохондрий и нормализовала отложения коллагена в стенке аорты, что является ключевым фактором, влияющим на жесткость артерий. [43]. Тregarloza, в диетиндуцированных и генетических моделях атеросклероза, дислипидемии, стеатоза печени, толерантности к инсулину, глюкозе предупреждала развитие кардиометаболических заболеваний у человека, потенциально предотвращая развитие метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний, в т.ч. сахарного диабета 2-го типа. Механизмы, по которому эти эффекты происходили, были плеiotропными и включали активацию аутофагических процессов и фактора транскрипции [44, 40]. Фактор транскрипции – это одна из групп белков, обеспечивающих прочтение, интерпретацию генетической информации, связывающих ДНК, способствующих инициации программы повышения или понижения транскрипции гена. На экспериментальной модели, с использованием соли кадмия, повреждающей эндотелий сосудов, доказывалось, что комбинированное назначение трегалозы и соли кадмия нивелирует негативное действие повреждающего агента в кадмий-обработанных эндотелиальных клетках. Механизмы указанного протекторного эффекта трегалозы заключаются в уменьшении выработки активных форм кислорода, восстановлении выработки оксида азота, в увеличении экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота и фосфоэндотелиальной синтазы оксида азота, что снижало цитотоксичность соли кадмия для эндотелия сосудов. Таким образом трегалоза при совместном её назначении с агентом, повреждающим эндотелий сосудов, уменьшала действие оксидативного стресса, снижала процесс воспаления в сосудах, увеличивала выработку оксида азота, отвечающего за эффективное снижение артериального давления [45, 46]. Выводы авторов исследования свидетельствуют о том, что трегалоза, нивелируя

дисфункцию эндотелия коронарных артерий, может предупреждать заболевания сердца и развитие атеросклеротического поражения сосудов у людей и животных. В качестве доказательства подобного предположения могли бы быть результаты проведенного исследования на людях: 32 здоровых взрослых человека в возрасте 50–77 лет регулярно, в течение 12 недель, употребляли растворенные в воде 100 граммов в сутки трегалозы (n=15) или мальтозы, как изокалорийный контроль (n=17) [45]. Исследователями было отмечено, что в группе добровольцев, длительно принимавших трегалозу, улучшилась функция капилляров, что, по мнению авторов, могло произойти за счет усиления биодоступности оксида азота и повышения чувствительности гладкой мускулатуры. Автором этой статьи наблюдались 5 человек среднего возраста, не имевших гастроэнтерологических заболеваний, но самостоятельно ежедневно принимавших трегалозу как сахарозаменитель: ни один из них не смог употребить 100 граммов трегалозы в сутки без развития диарейного синдрома. Результаты другого наблюдения показали, что ежедневное использование 10 граммов трегалозы (1 чайная ложка) в диете больных с сахарным диабетом второго типа повышало толерантность к глюкозе, замедляло прогрессирование инсулинорезистентности, уменьшало массу тела и окружность талии у пациентов, снижало уровень систолического артериального давления, улучшало функцию эндотелия резистентных артерий у здоровых людей среднего и старшего возраста [45]. Известны также данные рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования, которое было проведено для оценки влияния трегалозы и сочетания трегалозы с фруктозой. Под наблюдением находился 21 мужчина. Определялся уровень глюкозы и уровень инсулина в сыворотке крови у мужчин с ожирением и без ожирения. Выявлено, что в подгруппе мужчин с ожирением, получавших с приемом пищи только трегалозу или трегалозу в сочетании с фруктозой, отмечались более низкие показатели инсулина и глюкозы в сыворотке крови как натощак, так и после употребления 75 граммов углевода [47].

Тregarloza может потенциально снизить риск развития метаболического синдрома, поскольку этот дисахарид модулирует метаболизм глюкозы и помогает стабилизировать гомеостаз глюкозы у пациентов с сахарным диабетом т.к. трегалоза улучшает чувствительность тканей к инсулину, обладает возможными антигипергликемическими эффектами и поэтому является потенциально значимым немедикаментозным средством для лечения сахарного диабета [48].

В настоящее время имеются реальные перспективы использования трегалозы, как противогрибкового препарата в лечении инвазивных грибковых поражений у человека без значительной токсичности для пациента и фунгистатического действия, свойственного некоторым лекарственным противогрибковым препаратам [49].

Выявлено, что трегалоза блокирует распространение цитомегаловируса человека (герпес) и может быть ещё одним методом лечения таких больных.

Предположительный механизм воздействия трегалозы на вирусы определяется индукцией аутофагии и последующей блокировкой репликации ДНК и РНК вирусов [50].

Хорошо известно, что современная медицина увеличивает продолжительность жизни людей, предупреждая смерть от ассоциированных с возрастом заболеваний. Медицина антиявления, предполагает использование факторов, продлевающих жизнь животных в эксперименте и призвана замедлять процессы старения, отодвигать время проявления возрастных заболеваний у людей. К настоящему моменту не существует лекарственных препаратов, которые достоверно могли бы замедлить процессы старения человека, но природа создала уникальную молекулярную структуру – трегалозу, и может быть, тем самым дала шанс человеку использовать этот дисахарид как природное вещество, способное

благоприятным образом повлиять на процессы старения. Немногочисленные эксперименты на живых организмах позволяют надеяться на лучшее, так например, было показано, что добавление трегалозы, повышало жизнеспособность бактерий *S. boulardii* при воздействии на них окислительной среды, предотвращая программируемую гибель клеток [51]; употребление трегалозы продлевало среднюю продолжительность жизни нематод на 30% без побочных эффектов [52]; ограничение калорийности увеличивало хронологическую продолжительность жизни дрожжей за счет изменений концентрации трегалозы [53]. Употребление трегалозы у модельных животных снижало смертность на 60%, продлевало репродуктивный период и замедляло накопление липофусцина [52] – «старческого пигмента», который является одним из постоянных морфологических признаков старения.

## Заключение

Таким образом, трегалоза – уникальный дисахарид по своим биологическим свойствам. Эта молекула предназначена для того, чтобы при любых неблагоприятных условиях сохранять жизнь на Земле, поддерживать существование живых организмов при их обезвоживании, гипоксии, охлаждении, повреждении и т.д., участвовать в биоконсервации организма. Предполагается, что вышеперечислен-

ные свойства трегалозы можно отнести к любому живому существу [1], вероятно, и к организму человека тоже, но этот факт следует еще доказывать в последующих, более многочисленных экспериментальных исследованиях, тем более, что трегалоза не является токсичным веществом для человека и в настоящее время используется даже в пищевых целях [17, 15, 37].

## Литература | References

1. Feofilova E. P., Usov A. I., Mysyakina I. S., et al. Trehalose: Chemical structure, biological functions, and practical application. *Microbiology* 2014;(83):184–194. (in Russ.) doi: 10.1134/S0026261714020064  
Феофилова Е. П., Усов А. И., Мысякина И. С. и др. Трегалоза: химическая структура, биологические функции и практическое применение. *Микробиология*. 2014: 184–194. doi: 10.1134/S0026261714020064
2. Wiggers H. A. L. Untersuchung über das Mutterkorn, *Secale cornutum*. *Ann. Pharmacie*. 1832;1(2):129–182. doi:10.1002/jlac.18320010202
3. Elbein A. D., Pan Y. T., Pastuszak I., Carroll D. New insights on trehalose: a multifunctional molecule. *Glycobiology*. 2003 Apr;13(4):17R–27R. doi: 10.1093/glycob/cwg047
4. Chen Q., Haddad G. G. Role of trehalose phosphate synthase and trehalose during hypoxia: from flies to mammals. *J Exp Biol*. 2004 Aug;207(Pt 18):3125–9. doi: 10.1242/jeb.01133
5. Iturriaga G., Suárez R., Nova-Franco B. Trehalose metabolism: from osmoprotection to signaling. *Int J Mol Sci*. 2009 Sep 1;10(9):3793–810. doi: 10.3390/ijms10093793
6. Jain N. K., Roy I. Effect of trehalose on protein structure. *Protein Sci*. 2009 Jan;18(1):24–36. doi: 10.1002/pro.3
7. Feofilova, E. P., Usov, A. I., Mysyakina, I. S., et al. Trehalose: Chemical structure, biological functions, and practical application. *Microbiology*. 2014;(83):184–194. (in Russ.) doi:10.1134/S0026261714020064  
Бекер М. Е., Дамберг Б. Е., Рапопорт А. И. Анабиоз микроорганизмов. Рига: Зинатне, 1981. 253 с.
8. Fernandez O., Béthencourt L., Quero A., et al. Trehalose and plant stress responses: friend or foe? *Trends Plant Sci*. 2010 Jul;15(7):409–17. doi: 10.1016/j.tplants.2010.04.004
9. Casarejos M. J., Solano R. M., Gómez A., et al. The accumulation of neurotoxic proteins, induced by proteasome inhibition, is reverted by trehalose, an enhancer of autophagy, in human neuroblastoma cells. *Neurochem Int*. 2011 Mar;58(4):512–20. doi: 10.1016/j.neuint.2011.01.008
10. Zhang Y., DeBosch B. J. Microbial and metabolic impacts of trehalose and trehalose analogues. *Gut Microbes*. 2020 Sep 2;11(5):1475–1482. doi: 10.1080/19490976.2020.1750273
11. Watanabe R., Yoo Y. C., Hata K., et al. Inhibitory effect of trehalose dimycolate (TDM) and its stereoisometric derivatives, trehalose dicorynomycolates (TDCMs), with low toxicity on lung metastasis of tumour cells in mice. *Vaccine*. 1999 Mar 17;17(11–12):1484–92. doi: 10.1016/S0264-410X(98)00367-3
12. Rashid Q., Abid M., Gupta N., et al. Polysulfated trehalose as a novel anticoagulant agent with dual mode of action. *Biomed Res Int*. 2015;2015:630482. doi: 10.1155/2015/630482
13. Schiraldi C., Di Lernia I., De Rosa M. Trehalose production: exploiting novel approaches. *Trends Biotechnol*. 2002 Oct;20(10):420–5. doi: 10.1016/S0167-7799(02)002041-3

14. Teramoto N., Sachinvala N. D., Shibata M. Trehalose and trehalose-based polymers for environmentally benign, biocompatible and bioactive materials. *Molecules*. 2008 Aug 21;13(8):1773–816. doi: 10.3390/molecules13081773
15. Richards A. B., Krakowka S., Dexter L. B., et al. Trehalose: a review of properties, history of use and human tolerance, and results of multiple safety studies. *Food Chem Toxicol*. 2002 Jul;40(7):871–98. doi: 10.1016/s0278–6915(02)00011-x
16. Gudmand-Hoyer E., Fenger H. J., Skovbjerg H., et al. Trehalase deficiency in Greenland. *Scand J Gastroenterol*. 1988 Sep;23(7):775–8. doi: 10.3109/00365528809090759
17. Arola H., Koivula T., Karvonen A. L., et al. Low trehalase activity is associated with abdominal symptoms caused by edible mushrooms. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Sep;34(9):898–903. doi: 10.1080/003655299750025372
18. Rumiantsev V. G. Intestinal gases and the related clinical problems. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2013;(4):34–38. (In Russ.).  
Румянцев В. Г. Кишечные газы и связанные с ними клинические проблемы. Доказательная гастроэнтерология. 2013;(4):34–38.
19. Patist A., Zoerb H. Preservation mechanisms of trehalose in food and biosystems. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2005 Feb 10;40(2):107–13. doi: 10.1016/j.colsurfb.2004.05.003
20. Dovgan B., Miklavčič D., Knežević M., et al. Intracellular delivery of trehalose renders mesenchymal stromal cells viable and immunomodulatory competent after cryopreservation. *Cytotechnology*. 2021 Apr 15;73(3):1–21. doi: 10.1007/s10616–021–00465–4
21. Eroglu A., Toner M., Toth T. L. Beneficial effect of microinjected trehalose on the cryosurvival of human oocytes. *Fertil Steril*. 2002 Jan;77(1):152–8. doi: 10.1016/s0015–0282(01)02959–4
22. Backus K. M., Boshoff H. I., Barry C. S., et al. Uptake of unnatural trehalose analogs as a reporter for Mycobacterium tuberculosis. *Nat Chem Biol*. 2011 Apr;7(4):228–35. doi: 10.1038/nchembio.539
23. Ohtake S., Wang Y. J. Trehalose: current use and future applications. *J Pharm Sci*. 2011;100(6):2020–53. doi: 10.1002/jps.22458
24. Luyckx J., Baudouin C. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:577–81. doi: 10.2147/OPTH.S18827
25. Pinto-Bonilla J. C., Del Olmo-Jimeno A., Llovet-Osuna F., Hernández-Galilea E. A randomized crossover study comparing trehalose/hyaluronate eyedrops and standard treatment: patient satisfaction in the treatment of dry eye syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Apr 13;11:595–603. doi: 10.2147/TCRM.S77091
26. Zhao J., Wang S., Bao J., et al. Trehalose maintains bioactivity and promotes sustained release of BMP-2 from lyophilized CDHA scaffolds for enhanced osteogenesis in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2013;8(1): e54645. doi: 10.1371/journal.pone.0054645
27. Muller S. Excipients: not so inert? When the excipient plays the role of an active substance, as exemplified by systemic lupus. *Swiss Med Wkly*. 2018 Jul 1;148: w14631. doi: 10.4414/smww.2018.14631
28. Matsuo T. Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying. *Br J Ophthalmol*. 2001 May;85(5):610–2. doi: 10.1136/bjo.85.5.610
29. Hill-Bator A., Misiuk-Hojło M., Marycz K., Grzesiak J. Trehalose-based eye drops preserve viability and functionality of cultured human corneal epithelial cells during desiccation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:292139. doi: 10.1155/2014/292139
30. Lin L. S., Kayasuga-Kariya Y., Nakamura S. et al. Co-lyophilized Aspirin with Trehalose Causes Less Injury to Human Gastric Cells and Gastric Mucosa of Rats. *Dig Dis Sci*. 2016 Aug;61(8):2242–2251. doi: 10.1007/s10620–016–4209-z
31. Ichihara H., Kuwabara K., Matsumoto Y. Trehalose liposomes induce apoptosis of breast tumor cells in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Nov 19;532(4):505–512. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.08.037
32. Emanuele E. Can trehalose prevent neurodegeneration? Insights from experimental studies. *Curr Drug Targets*. 2014 May;15(5):551–7. doi: 10.2174/1389450115666140225104705
33. Sarkar S., Davies J. E., Huang Z., et al. Trehalose, a novel mTOR-independent autophagy enhancer, accelerates the clearance of mutant huntingtin and alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 2007;282(8):5641–52. doi: 10.1074/jbc.M609532200
34. Izmitli A., Schebor C., McGovern M. P., et al. Effect of trehalose on the interaction of Alzheimer's A $\beta$ -peptide and anionic lipid monolayers. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1808(1):26–33. doi: 10.1016/j.bbame.2010.09.024
35. Vidal R. L., Matus S., Bargsted L., Hetz C. Targeting autophagy in neurodegenerative diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35(11):583–91. doi: 10.1016/j.tips.2014.09.002
36. Lee H. J., Yoon Y. S., Lee S. J. Mechanism of neuroprotection by trehalose: controversy surrounding autophagy induction. *Cell Death Dis*. 2018 Jun 15;9(7):712. doi: 10.1038/s41419–018–0749–9
37. Chen Z. Z., Wang C. M., Lee G. C., et al. Trehalose attenuates the gait ataxia and gliosis of spinocerebellar ataxia type 17 mice. *Neurochem Res*. 2015 Apr;40(4):800–10. doi: 10.1007/s11064–015–1530–4
38. Noorasyikin M. A., Azizan E. A., Teh P. C., et al. Oral trehalose maybe helpful for patients with spinocerebellar ataxia 3 and should be better evaluated. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Jan;70:42–44. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.12.007
39. Castillo K., Nassif M., Valenzuela V., et al. Trehalose delays the progression of amyotrophic lateral sclerosis by enhancing autophagy in motoneurons. *Autophagy*. 2013 Sep;9(9):1308–20. doi: 10.4161/auto.25188
40. Zhang Y., DeBosch B. J. Using trehalose to prevent and treat metabolic function: effectiveness and mechanisms. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019 Jul;22(4):303–310. doi: 10.1097/MCO.0000000000000568
41. Stachowicz A., Wiśniewska A., Kuś K., et al. The Influence of Trehalose on Atherosclerosis and Hepatic Steatosis in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 28;20(7):1552. doi: 10.3390/ijms20071552
42. LaRocca T. J., Henson G. D., Thorburn A., et al. Translational evidence that impaired autophagy contributes to arterial ageing. *J Physiol*. 2012;590:3305–3316.
43. LaRocca T. J., Heaton C. M. Jr., Henson G. D., Seals D. R. Mitochondrial quality control and age-associated arterial stiffening. *Exp Gerontol*. 2014 Oct;58:78–82. doi: 10.1016/j.exger.2014.07.008
44. Mizote A., Yamada M., Yoshizane C., et al. Daily Intake of Trehalose Is Effective in the Prevention of Lifestyle-Related Diseases in Individuals with Risk Factors for Metabolic Syndrome. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2016;62(6):380–387. doi: 10.3177/jnsv.62.380
45. Kaplon R. E., Hill S. D., Bispham N. Z. et al. Oral trehalose supplementation improves resistance artery endo-



- thelial function in healthy middle-aged and older adults. *Aging (Albany NY)*. 2016 Jun;8(6):1167–83. doi: 10.18632/aging.100962
46. Kumar S. K., Prakash T., Vetrivelan M., Mani K. P. Trehalose protects the endothelium from cadmium-induced dysfunction. *Cell Biol Int*. 2021 May;45(5):957–964. doi: 10.1002/cbin.11539
  47. Maki K. C., Kanter M., Rains T. M. et al. Acute effects of low insulinemic sweeteners on postprandial insulin and glucose concentrations in obese men. *Int J Food Sci Nutr*. 2009;60 Suppl 3:48–55. doi: 10.1080/09637480802646923
  48. Yaribeygi H., Yaribeygi A., Sathyapalan T., et al. Molecular mechanisms of trehalose in modulating glucose homeostasis in diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. May-Jun 2019;13(3):2214–2218. doi: 10.1016/j.dsx.2019.05.023
  49. Thammahong A., Puttikamonkul S., Perfect J. R., et al. Central Role of the Trehalose Biosynthesis Pathway in the Pathogenesis of Human Fungal Infections: Opportunities and Challenges for Therapeutic Development. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017 Mar 15;81(2): e00053–16. doi: 10.1128/MMBR.00053–16
  50. Clark A. E., Sabalza M., Gordts P. L. S. M., Spector D. H. Human Cytomegalovirus Replication Is Inhibited by the Autophagy-Inducing Compounds Trehalose and SMER28 through Distinctly Different Mechanisms. *J Virol*. 2018 Feb 26;92(6): e02015–17. doi: 10.1128/JVI.02015–17
  51. Moon J. E., Heo W., Lee S. H., et al. Trehalose Protects the Probiotic Yeast *Saccharomyces boulardii* against Oxidative Stress-Induced Cell Death. *J Microbiol Biotechnol*. 2020 Jan 28;30(1):54–61. doi: 10.4014/jmb.1906.06041
  52. Honda Y., Tanaka M., Honda S. Trehalose extends longevity in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*. 2010 Aug;9(4):558–69. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00582.x
  53. Kyryakov P., Beach A., Richard V. R., et al. Caloric restriction extends yeast chronological lifespan by altering a pattern of age-related changes in trehalose concentration. *Front Physiol*. 2012;3:256. Published 2012 Jul 6. doi:10.3389/fphys.2012.00256