

# ТРЕГАЛОЗА: «перспективный» дисахарид

Трегалоза — вездесущая молекула, которая встречается в различных формах жизни (исключение составляют млекопитающие). Около 40 лет назад трегалозу идентифицировали как молекулу-хранилище, которая помогает высвобождать глюкозу для осуществления клеточных функций. Сегодня благодаря научным исследованиям восприятие этой молекулы резко изменилось. И если в настоящее время трегалозу используют в препаратах для купирования синдрома сухого глаза, то вполне вероятно, что в будущем сфера ее применения в медицине и фармации будет существенно расширена



## ЗАЩИТА ОТ СТРЕССОВ

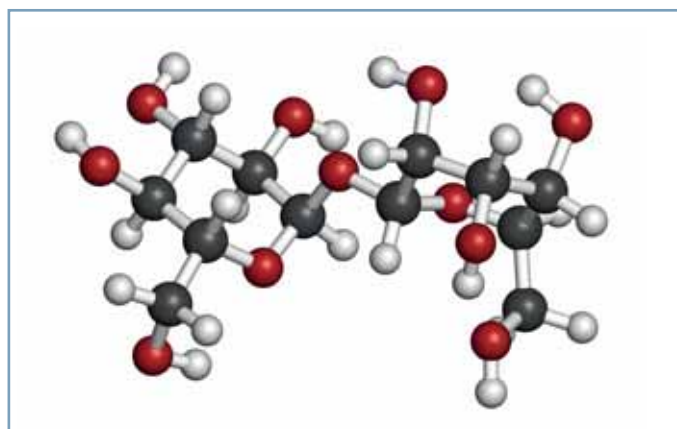
Трегалоза — органическое соединение, дисахарид, образованный  $\alpha$ -1,1-гликозидной связью между двумя молекулами  $\alpha$ -глюкозы. Представляет собой белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде, не имеет запаха, сладковатое на вкус (сладость трегалозы составляет примерно 45% сладости сахарозы).

Трегалоза впервые была выделена из спорыньи. Она содержится в водорослях, дрожжах, высших грибах, лишайниках, некоторых высших растениях, а также в гемолимфе ряда червей и насекомых.

Трегалоза помогает этим организмам выдерживать экологические стрессы (в том числе тепло, холод, окисление). Адаптация происходит с помощью синтеза повышенных количеств трегалозы, что в свою очередь способствует сохранению клеточной целостности. Считается, что это происходит путем предотвращения денатурации белков трегалозой, стабилизирующей белковые структуры. Недавно было обнаружено, что трегалоза замедляет скорость опосредованной полиглютаминоном белковой агрегации и связанного с ней патогенеза путем стабилизации склонного к агрегации белка. Помимо этого трегалоза оказалась полезной при криоконсервации спермы и стволовых клеток, а также при разработке решений для сохранения органов [1, 2].

Клетки млекопитающих не биосинтезируют трегалозу, однако ее введение в них обеспечивает защиту от повреждений, связанных с замораживанием и высушиванием.

При этом одной из основных трудностей использования трегалозы в качестве клеточного защитного средства у млекопитающих является доставка этого дисахарида во внутриклеточную среду, поскольку мембраны клеток млекопитающих непроницаемы для трегалозы. Однако ученые синтезировали проницаемые для



Трегалоза — органическое соединение, дисахарид, образованный  $\alpha$ -1,1-гликозидной связью между двумя молекулами  $\alpha$ -глюкозы. Представляет собой белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде, не имеет запаха, сладковатое на вкус (сладость трегалозы составляет примерно 45% сладости сахарозы)

клеточных мембран аналоги трегалозы, в которых гидрофильные гидроксильные группы маскируются как сложные эфиры. Эти исследования открыли путь для использования этерифицированных

На животных моделях нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, было установлено, что трегалоза способствует снижению уровней токсичных агрегатов белка и увеличению таутофагии

аналогов трегалозы в качестве простого средства их доставки в высоких концентрациях в клетки млекопитающих для защиты от стрессовых факторов.

### НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Недостаточная агрегация белка является ключевым механизмом в патогенезе ряда нейродегенеративных нарушений. Одной из основных стратегий, с помощью которых клетки пытаются справиться с аномальными агрегатами белка, признана аутофагия — внутриклеточная деградация агрегатных белков. Недавно было обнаружено, что трегалоза обладает рядом уникальных свойств, которые свидетельствуют о ее потенциальной эффективности в предотвращении нейродегенерации.

Во-первых, трегалоза может выступать в качестве мощного стабилизатора белков и способна сохранить их структурную целостность. Во-вторых, проявляет функции шаперона (класс белков, восстанавливающих правильную нативную структуру белка, а также участвующих в образовании и диссоциации белковых комплексов), уменьшая агрегацию патологически несогласованных белков. В-третьих, является естественным дисахаридом, который увеличивает удаление аномальных белков за счет усиления аутофагии [3].

Таким образом, трегалоза защищает клетки от гипоксического и аноксического повреждения и подавляет агрегацию белка. Результаты исследования *in vivo* продемонстрировали клеточные и поведенческие положительные эффекты трегалозы на животных моделях нейродегенеративных заболеваний.

В частности, тауопатии — это нейродегенеративные заболевания, спорадические или семейные, в основном характеризующиеся деменцией и паркинсонизмом, обусловленные атрофией лобно-височной коры и базальных ганглиев с отложением аномального тау-белка в головном мозге. Наследственные тауопатии связаны с мутациями гена тау. До сих пор пациентам с этими заболеваниями не помогало какое-либо фармакологическое лечение, вследствие чего они умирали через несколько лет после появления симптомов [4].

На животных моделях нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, было установлено, что трегалоза способствует снижению уровней токсичных агрегатов белка и увеличению таутофагии, а также оказывает нейропротекторное действие, улучшает клинические симптомы (в частности, двигательную активность) и повышает выживаемость [2]. На основании данных экспериментальных исследований ученые пришли к выводу, что трегалоза может быть эффективна в улучшении функциональных результатов посттравматического повреждения головного мозга [5].

Таким образом, данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что трегалоза может предотвращать нейродегенеративные нарушения путем стабилизации белков и развития аутофагии. При этом трегалоза не оказывает токсического действия даже при длительном применении в высоких концентрациях, что открывает пути для проведения клинических исследований ее влияния на тауопатии человека.

# Целіста®

— І ГОРЛО ЧИСТЕ!\*

• Антимікробна та протигрибкова дія<sup>1</sup>

• Зниження антибіотикорезистентності<sup>1</sup>

• Імуностимулююча дія<sup>2</sup>

• Без цукру<sup>1</sup>  
• Без спирту<sup>1</sup>  
• Без консервантів<sup>1</sup>



**Склад:** 1 мл розчину містить мірамістину 0,1 мг; допоміжні речовини: вода очищена. **Лікарська форма.** Спрей та розчин для ротової порожнини.

**Фармакотерапевтична група.** Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Код АТХ D08A J.

**Показання.** Комплексне лікування гострого і хронічного тонзиліту; фарингіту; комплексне лікування кандидозу слизової оболонки ротової порожнини; стоматиту, гінгівіту; профілактика мікробних ускладнень після оперативних втручань на слизовій оболонці порожнини рота.

**Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до мірамістину.

**Побічні реакції.** З боку імунної системи: реакції гіперчутливості. В окремих випадках можливе короткочасне відчуття печіння, що зникає самостійно через 15-20 секунд після застосування лікарського засобу і не потребує його відміни.

**Діти.** Спрей дозволений дітям віком від 3 років. Розчин – не слід застосовувати у педіатричній практиці.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Спрей - 50 мл у флаконі з насадкою-розпилювачем у паці. Розчин - 100 мл у флаконі з мірним стаканчиком.

**Категорія відпуску.** Без рецепта. РП МОЗ України Целіста® розчин - UA/16403/01/01 від 08.11.2017 р., Целіста® спрей - UA/16494/01/01 від 13.12.2017 р.

### Джерела інформації:

1. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

2. Аванесов А.М., Калантаров Г.К., ГОУ ВПО "Університет дружби народів", Москва, УДК 616-002.2

\*Даний вираз є рекламним слоганом і не свідчить про гарантований ефект від застосування даного лікарського засобу.

\*\*За результатами конкурсу споживачів "Вибір року" в Україні 2016, 2017.

[www.choice-of-the-year.com.ua](http://www.choice-of-the-year.com.ua)

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА  
**Дарниця**



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА  
КОМПАНІЯ РОКУ\*\*

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження виключно на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



На кафедре клинической биохимии и фармакологии медицинского факультета Университета им. Бен-Гуриона (Израиль) активность трегалозы изучали на животных моделях депрессии и мании. Результаты исследований подтвердили наличие у трегалозы антидепрессантных свойств

### СТАБИЛИЗАТОР НАСТРОЕНИЯ

Явление усиления трегалозой аутофагии было предложено использовать в создании антидепрессантов и препаратов, стабилизирующих настроение.

На кафедре клинической биохимии и фармакологии медицинского факультета Университета им. Бен-Гуриона (Израиль) активность трегалозы изучали на животных моделях депрессии и мании. Результаты исследований подтвердили наличие у трегалозы антидепрессантных свойств. Предполагается, что позитивные поведенческие изменения могут быть связаны с эффектами дисахарида усиливать аутофагию [6].

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Проведенные исследования на животных продемонстрировали, что трегалоза потенциально предотвращает развитие метаболического синдрома у человека. Для подтверждения этого в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании оценивали влияние трегалозы на прогрессирующее резистентности к инсулину у 34 пациентов с индексом массы тела  $\geq 23$ , которых разделили на две группы. Участники одной из них получали трегалозу в дозе 10 г/сут, а другой — сахарозу в дозе 10 г/сут во время еды в течение 12 нед. По данным пероральных тестов на толерантность к глюкозе в группе трегалозы концентрация глюкозы в крови значительно снизилась через 12 нед приема по сравнению с исходными значениями. Масса тела, окружность талии и уровень систолического артериального давления были также значительно ниже в группе трегалозы, чем в группе сахарозы. На основании полученных данных сделан вывод о том, что ежедневный прием 10 г трегалозы повышает толерантность к глюкозе и замедляет прогрессирование инсулинорезистентности. Кроме того, результаты показали, что трегалоза может потенциально снижать развитие метаболического

го синдрома и ассоциированных с ним заболеваний, в частности, сахарного диабета 2-го типа [7].

Трегалоза является потенциальным лекарством для лечения больных сахарным диабетом 2-го типа с неалкогольной жировой дистрофией печени, которая может приводить к циррозу. Трегалоза блокирует транспорт энергии в виде сахара в клетки печени, заставляя их вести себя так, будто они голодают, и улучшает показатели холестерина.

### СНИЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Ученые высказали предположение о том, что трегалоза может снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Как известно, большинство факторов сердечно-сосудистого риска (гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, курение, возраст, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, хронически протекающее воспаление и др.) приводят к нарушению функции эндотелиальных клеток. Эндотелий — это однослойный пласт клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, которые выполняют множество функций, в том числе сужают и расширяют сосуды, тем самым контролируя уровень артериального давления.

В свою очередь, эндотелиальная дисфункция является важным предвестником и ранним маркером атеросклероза, позволяет достаточно информативно оценивать подбор лечения при артериальной гипертензии, а также нередко позволяет вовремя выявить и лечить импотенцию на ранних стадиях.

В двойном слепом рандомизированном исследовании было обнаружено, что пероральный прием трегалозы улучшает резистентность сосудов за счет повышения биодоступности азота оксида и чувствительности к нему клеток гладких мышц [8].

Таким образом, в будущем трегалоза может стать одним из эффективных ЛП, способствующих улучшению функции эндотелия и профилактике атеросклероза.

Подготовила Александра Демецкая, канд. биол. наук

### Литература

1. Kumar Jain N., Roy I. Effect of trehalose on protein structure // Protein Sci. 2009 Jan; 18(1):24-36.
2. Bragg JT. Esterified Trehalose Analogues Protect Mammalian Cells from Heat Shock // ChemBiochem. 2017 Sep 19;18(18):1863-1870.
3. Emanuele E. Can trehalose prevent neurodegeneration? In sights from experimental studies // Curr Drug Targets. 2014 May;15(5):551-7.
4. Rodriguez-Navarro JA, et al. Trehalose ameliorates dopaminergic and tau pathology in parkin deleted / tau over expressing micethrough autophagy activation // Neurobiol Dis. 2010 Sep;39(3):423-38.
5. Portbury SD. Trehalose improves traumatic brain injury-induced cognitive impairment // PLoSOne. 2017 Aug 24;12(8):e0183683. doi: 10.1371/journal.pone.0183683. eCollection 2017.
6. Kara NZ, et al. Trehalose induced antidepressant-like effects and autophagy enhancement in mice // Psychopharmacology (Berl). 2013 Sep;229(2):367-75.
7. Mizote A, 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.
8. Kaplon R.E. Oral trehalose supplementation improves resistance artery endothelial function in healthy middle-aged and old adults // Aging (Albany NY). 2016 Jun; 8(6):1167-1183.



Аутофагия — процесс, при котором компоненты клетки подвергаются деградации. В 2016 г. за открытие значения аутофагии и ее механизмов японскому ученому Есинори Осуми была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине