

doi 10.18699/vjgb-25-88

Метаболические эффекты трегалозы у мышей линии C57BL/6 с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием углеводов и жиров

А.Б. Пупышев , Н.М. Бажан , А.Ю. Казанцева², Т.В. Яковлева , В.М. Беличенко¹,
Н.В. Гончарова¹, Т.А. Короленко¹, М.А. Тихонова 

¹ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

² Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

 pupyshevab@neuronm.ru

Аннотация. Показано, что способность трегалозы улучшать метаболические показатели у животных с экспериментальным ожирением зависит от модели ожирения. У мышей линии db/db она снижает вес тела, уровни инсулина, глюкозы и холестерина в крови. У мышей с ожирением, вызванным потреблением высокожировой диеты, она не влияет на вес тела, но снижает уровень инсулина в крови, компенсаторно усиливая экспрессию генов инсулиновой сигнализации. Нами предпринято исследование действия трегалозы на вес и метаболические показатели у мышей линии C57BL/6 с избыточным весом, вызванным диетой с повышенным содержанием жиров и углеводов – «диетой кафетерия». Диета кафетерия включала свободный доступ на протяжении 18 недель к воде, стандартному корму, жирной пище (салу) и углеводам (сдобному печенью). Все мыши были случайно разделены на четыре группы, содержащиеся в разных условиях в течение 4 недель: 1) питье воды; 2) питье 3 % трегалозы; 3) диета кафетерия и питье воды; 4) диета кафетерия и питье 3 % трегалозы. Исследовали изменения массы тела, потребление корма, жидкости, пищевых калорий, биохимические показатели крови (уровень глюкозы, триглицеридов, холестерина, ЛПВП, АЛТ, креатинина), экспрессию генов углеводного обмена (*Slc2a2*, *Insr*) и аутофагии (*Atg8*, *Becn1*, *Park2*) в печени. Модель ожирения с помощью диеты кафетерия сопровождалась признаками метаболического синдрома, поскольку у этих мышей были повышены: масса тела (на 25 %), количество потребленных калорий (на 20 %), уровни в крови глюкозы (на 35 %), холестерина (на 66 %), триглицеридов (на 23 %). На контрольных мышей трегалоза действовала слабо, вызывая лишь снижение потребления стандартного корма и повышение потребления пищевых калорий на величину калорийности самой трегалозы. У мышей с ожирением трегалоза повышала общее число потребленных калорий и потребление печенья, но существенно не влияла на массу тела, метаболические показатели крови и экспрессию в печени генов, регулирующих транспорт глюкозы (*Slc2a2*), чувствительность к инсулину (*Insr*) и процессы аутофагии (*Atg8*, *Becn1*, *Park2*). Поскольку диета кафетерия является наиболее адекватной моделью формирования ожирения у людей, полученные нами результаты ставят под сомнение возможность использования трегалозы для коррекции моделируемого ожирения у людей.

Ключевые слова: мыши C57BL/6; углеводножировая диета; диета кафетерия; ожирение; трегалоза; аутофагия; ПЦР; глюкоза; триглицериды; холестерин

Для цитирования: Пупышев А.Б., Бажан Н.М., Казанцева А.Ю., Яковлева Т.В., Беличенко В.М., Гончарова Н.В., Короленко Т.А., Тихонова М.А. Метаболические эффекты трегалозы у мышей линии C57BL/6 с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием углеводов и жиров. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(6):812-818. doi 10.18699/vjgb-25-88

Финансирование. Работа поддержана средствами федерального бюджета НИИИМ по теме № 122042700001-9 и бюджетным проектом ИЦиГ СО РАН № FWNR-2022-0021.

Metabolic effects of trehalose in mice of the C57BL/6 strain with obesity induced by a high carbohydrate-fat diet

А.Б. Pupyshev , N.M. Bazhan , A.Yu. Kazantseva², T.V. Yakovleva , V.M. Belichenko¹,
N.V. Goncharova¹, T.A. Korolenko¹, M.A. Tikhonova 

¹ Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia

² Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

 pupyshevab@neuronm.ru

Abstract. The ability of trehalose to improve metabolic parameters in mice with experimental obesity has been shown to depend on the type of obesity model. In db/db mice, it reduced body weight, insulin, blood glucose, and cholesterol levels. In mice with obesity induced by high-fat dietary intake, it had no effect on body weight but reduced blood insulin levels with compensatory upregulation of insulin signaling gene expression. We studied the

effect of trehalose on overweight and metabolic parameters in C57BL/6 inbred mice with obesity induced by a high carbohydrate-fat diet, the "cafeteria diet". The cafeteria diet consisted of free access to water, standard chow, fatty foods (lard), and carbohydrates (biscuits) for 18 weeks. All mice were then randomly divided into four groups for four weeks of treatment: (1) water drinking, (2) drinking 3 % trehalose, (3) cafeteria diet and drinking water, (4) cafeteria diet and drinking 3 % trehalose. Alterations in body mass, food intake, fluid intake, dietary calories, blood biochemical parameters (glucose, triglyceride, cholesterol, HDL, ALT, creatinine levels), expression of carbohydrate metabolism (*Slc2a2*, *Insr*) and autophagy (*Atg8*, *Becn1*, *Park2*) genes in the liver were studied. The cafeteria diet obesity model was accompanied by some signs of metabolic syndrome as it induced an increase in body weight (by 25 %), calorie intake (by 25 %), blood levels of glucose (by 35 %), cholesterol (by 66 %), and triglycerides (by 23 %) in mice. Trehalose had little effect on control mice, causing a decrease in standard food intake and an increase in dietary caloric intake by the number of calories from trehalose itself. In obese mice, trehalose increased total caloric intake and biscuit consumption but had no substantial effect on body weight gain, blood metabolic parameters, or expression of liver genes regulating glucose transport (*Slc2a2*), insulin sensitivity (*Insr*), and autophagy processes (*Atg8*, *Becn1*, *Park2*). Since the cafeteria diet is the most adequate model of alimentary obesity development in humans, our results question the use of trehalose to correct the dietary type of obesity in humans.

Key words: C57BL/6 mice; carbohydrate-fat diet; cafeteria diet; obesity; trehalose; autophagy; qPCR; glucose; triglycerides; cholesterol

For citation: Pupyshv A.B., Bazhan N.M., Kazantseva A.Yu., Yakovleva T.V., Belichenko V.M., Goncharova N.V., Korolenko T.A., Tikhonova M.A. Metabolic effects of trehalose in mice of the C57BL/6 strain with obesity induced by a high carbohydrate-fat diet. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(6):812-818. doi 10.18699/vjgb-25-88

Введение

Трегалоза (ТР) обладает множественными терапевтическими свойствами, главными из которых, по-видимому, являются шапероноподобное действие и активация аутофагии, особенно важная для нейропротекции (Hosseinpour-Moghaddam et al., 2018; Pupyshv et al., 2022b). Другие полезные свойства включают позитивное влияние на клеточный метаболизм, углеводный и липидный обмен (Arai et al., 2019; Yaribeygi et al., 2019; Kobayashi et al., 2021), при этом известно, что диабет, ожирение и нейродегенерация тесно связаны между собой (Pugazhenthil et al., 2017). Полагают, торможение нейродегенерации трегалозой осуществляется посредством активации mTOR-независимой аутофагии (Sarkar, 2013; Tamargo-Gómez, Mariño, 2018).

Вместе с тем ТР существенным образом влияет на углеводный обмен, так как может снижать уровень глюкозы в крови и резистентность к инсулину (Zhang et al., 2018; Zhang, DeBosch, 2019; Korolenko et al., 2021). Она позитивно влияет на жировой обмен: снижает уровень триглицеридов в печени и крови (Stachowicz et al., 2019; Zhang, DeBosch, 2019; Korolenko et al., 2021) и в конечном счете препятствует развитию стеатоза, зависящему от активности аутофагии (Zhang et al., 2018; Ren et al., 2019; Su et al., 2025). Нормализующее действие на липидный обмен ТР оказывает частично посредством влияния на освобождение адипонектина, способствующего сжиганию жиров (Arai et al., 2013; Mizote et al., 2016), на снижение секреции желудочного ингибирующего полипептида GIP, способствующего ожирению (Yoshizane et al., 2017), на экспрессию липоксигеназы ALOXE3 и аргиназы 2, повышающих энергопотребление (Higgins et al., 2018; Zhang et al., 2019).

На модели ожирения, вызванного высокожировой диетой (HFD), ТР снижает гипертрофию брыжеечного и пахового жира и прирост бурого жира (Arai et al., 2019), что сопровождается повышением термогенеза как у мышей линии C57BL/6, так и у генетической модели диабетического ожирения мышей линии ob/ob (Zhang et al., 2018). При этом в последнем случае результат зависел от актив-

ности медиаторов АМПК, ТФЕВ и белка UCP1, но не от аутофагии (Zhang et al., 2018; Rusmini et al., 2019). В целом данные по влиянию ТР на избыточный вес организма достаточно противоречивы (Arai et al., 2010, 2019; Liu et al., 2013; Sahebkar et al., 2019; Korolenko et al., 2021). У одних авторов для мышей, содержащихся на высокожировой диете, 8-недельное потребление 2 % ТР вызывало лишь тенденцию снижения массы общего висцерального жира (не более 5 %) и существенно не влияло на вес мышцей (Arai et al., 2013; Liu et al., 2013). Согласно другим данным (Korolenko et al., 2021), у мышей линии db/db (моногенная модель диабетического ожирения) трехнедельное скормливание 2 % ТР вызывало заметное снижение веса (более 10 %) и оказывало общее терапевтическое действие, в частности снижало уровни холестерина, триглицеридов и глюкозы плазмы крови.

Остается неясным, в какой мере жиропонижающий эффект ТР зависит от характера диеты или от мутаций, вызывающих ожирение. В своей работе мы принимали во внимание, что у мышей развитие алиментарных форм ожирения может быть вызвано потреблением как высокожировой пищи (HFD), так и комбинированного корма с повышенным содержанием и жиров, и углеводов (углеводножировая диета, «диета кафетерия», ДКаф), что чаще встречается в человеческой популяции.

В связи с этим нами была поставлена задача на мышах линии C57BL/6 с ожирением, обусловленным содержанием животных на углеводножировой диете (ДКаф), оценить влияние алиментарного потребления ТР на основные метаболические показатели (вес тела, потребление пищи, калорий и воды). Исследовали также биохимический и липидный спектр плазмы крови и аутофагию, оцениваемую по экспрессии генов аутофагии в печени.

Материалы и методы

Моделирование ожирения. Все манипуляции с животными, проведенные в ходе исследования, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекоменда-

ям независимой биоэтической комиссии ИЦиГ СО РАН (протокол № 76 от 07.04.2021). Эксперименты проводились на самцах мышей линии C57BL/6 конвенционального вивария Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск.

Животных в возрасте трех месяцев рассаживали по одному в клетку при световом режиме 12 ч свет : 12 ч темнота, температуре 22–24 °С и свободном доступе к воде и гранулированному корму (ЗАО «Ассортимент-Агро»). Через 2 недели животных либо оставляли на стандартном корме ($n = 22$), либо переводили на диету с высоким содержанием жиров и углеводов (ДКаф) ($n = 19$), состоящую из несоленого свиного сала, сдобного печенья и стандартного гранулированного корма для лабораторных животных в свободном доступе. В течение 18 недель ДКаф вызывает развитие ожирения у данных мышей (Makarova et al., 2013). Она наиболее приближена по составу к ежедневному рациону современного человека, кроме того, позволяет оценить потребление различных компонентов диеты.

Спустя 18 недель после содержания на ДКаф животных делили на четыре группы (рис. 1): 1) потребление стандартного корма и воды ($n = 11$); 2) потребление стандартного корма и 3 % раствора ТР (Pupyshv et al., 2024) ($n = 11$); 3) содержание на ДКаф и воде ($n = 9$); 4) содержание на ДКаф и 3 % растворе ТР ($n = 10$). В ходе всего эксперимента у мышей еженедельно оценивали массу тела, три раза в неделю – потребление пищи.

Биохимия крови. Через 4 недели потребления трегалозы животных выводили из эксперимента, брали кровь и пробы печени. Забор крови, подготовка и хранение сыворотки крови выполнялись как описано ранее (Goncharova et al., 2016). В сыворотке крови с помощью биохимического анализатора AU 680 (Beckman Coulter, США) определяли метаболические показатели АЛТ, креатинин, глюкозу, триглицериды, холестерин, липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

Анализ экспрессии генов. Методом ПЦР в реальном времени оценивали относительный уровень экспрессии генов печени, участвующих в регуляции углеводного обмена (*Insr*, кодирующего рецептор инсулина; *Slc2a2*, кодирующего транспортер глюкозы 2-го типа GLUT2) и активности аутофагии (*Atg8*, кодирующего белок аутофагии LC3-II; *Becn1*, кодирующего белок Beclin 1; *Park2*, кодирующего белок Parkin), а также референсных генов *Hprt1*, *B2m*, *Ppia*.

Тотальную РНК выделяли из образцов печени с помощью набора ExtractRNA («Евроген», Москва, Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Синтез кДНК первой нити проводили с набором реактивов MMLV RT kit («Евроген») в соответствии с протоколом производителя (<https://evrogen.ru/products/cdna/synthesis/mmlv>). Полученные образцы кДНК анализировали с помощью qPCR на термоциклере LightCycler-480 II (Roche, Швейцария) с использованием набора реагентов BioMaster HS-qPCR SYBR Blue (2×) («Биолабмикс», Новосибирск, Россия), с добавлением прямых (F) и обратных (R) праймеров (по 150 нМ каждый). Использовали праймеры для целевых генов *Atg8* (FW: 5'-AAA GAG TGG AAG ATG TCC GGC-3' и REV: 5'-ACC AGG AAC TTG GTC TTG TCC-3'), *Becn1* (FW: 5'-GAA CTC ACA GCT CCA TTA CTT A-3' и REV: 5'-ATC TTC GAG AGA CAC CAT CC-3'), *Insr* (FW: 5'-ATC CTC GAA GGT GAG AAG AC-3' и REV: 5'-TGATAC CAG AGC ATA GGA GC-3'), *Park2* (FW: 5'-GGT CCA GTT AAA CCC ACC TAC-3' и REV: 5'-TTAAGA CAT CGT CCC AGC AAG-3'), *Slc2a2* (FW: 5'-GGCTAATTCAGGACTGGTT-3' и REV: 5'-TTTCTTTGCCCTGACTTCCT-3') и генов сравнения *B2m* (FW: 5'-GTC TTT CTA TAT CCT GGC TCA-3' и REV: 5'-ATG CTT GAT CAC ATG TCT CG-3'), *Hprt1* (FW: 5'-TAC CTA ATC ATT ATG CCG AGG A-3' и REV: 5'-GGT CAG CAA AGA ACT TAT AGC C-3'), *Ppia* (FW: 5'-AAA GTT CCA AAG ACA GCA GAAA-3' и REV: 5'-GCC AGG ACC TGT ATG CTT TAG-3'). Относительную концентрацию тестируемой кДНК определяли с использованием программного обеспечения LightCycler 480 (выпуск 1.5.1) и калибровочных кривых.

Статистическая обработка. Данные анализировали в программе STATISTICA 10.0 (StatSoft, TIBCO Software Inc., Пало-Альто, Калифорния, США). Применяли дискриминантный анализ. Результаты выражали как среднее значение ± стандартная ошибка среднего. Для сравнения выборочных средних использовали двусторонний критерий Стьюдента (*t*-test). Статистически значимый уровень различий определяли как $p < 0.05$ (двусторонний).

Результаты

Моделирование диабетического ожирения

До начала потребления 3 % раствора ТР (18 недель содержания на ДКаф) мыши из 1-й и 2-й групп сравнения, так же как и животные с ожирением из 3-й и 4-й групп, не

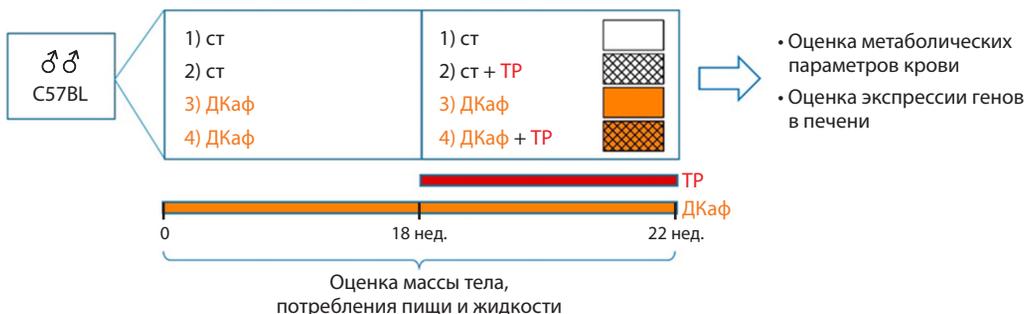


Рис. 1. Схема эксперимента.

Здесь и далее: ст (Ст) – стандартная лабораторная диета; ДКаф – диета кафетерия; ТР – трегалоза.

Масса тела, потребление воды, общее потребление энергии и компонентов диеты мышами четырех групп сравнения

Показатель	Группа 1 Ст (n = 11)	Группа 2 Ст + TP (n = 11)	Группа 3 ДКаф (n = 9)	Группа 4 ДКаф + TP (n = 10)
Масса тела, г	27.2 ± 0.4	27.3 ± 0.3	33.4 ± 1.0	33.6 ± 1.3
Калорийность питания, ккал	13.4 ± 0.4	13.3 ± 0.5	15.8 ± 0.3	15.9 ± 0.2
Стандартный корм, г	4.5 ± 0.1	4.4 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.1
Сало, г	–	–	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1
Печень, г	–	–	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1
Вода, мл	5.6 ± 0.2	5.1 ± 0.3	3.3 ± 0.1	3.4 ± 0.1

Примечание. Мыши 1-й и 2-й групп содержались на стандартной диете (Ст), мыши 3-й и 4-й групп содержались на диете кафетерия (ДКаф) в течение 18 недель до начала потребления 2-й и 4-й группами 3 % раствора трегалозы (ТР). В скобках указано число животных. Потребление компонент приведено в расчете на 1 день. Результаты выражены как М ± m.

различались по массе тела, потреблению пищи и вкусовым предпочтениям (рис. 2, см. таблицу).

У мышей, содержавшихся на ДКаф в течение 18 недель, формировалась избыточная масса тела (ожирение): масса тела возрастала на 25 % ($p < 0.001$), потребление энергии калорий – на 20 % ($p < 0.001$), а потребление воды, напротив, было снижено на 40 % по сравнению с мышами контрольной группы ($p < 0.001$) (см. рис. 2).

У животных, содержавшихся на ДКаф, показатель формирования гипергликемии – уровень глюкозы в крови – увеличился на 35 % (см. ниже). Это отличается от эффекта ДКаф в других исследованиях, где уровень глюкозы в крови возрастал более существенно (Rafafati et al., 2015), или у генетических моделей ожирения мышей ob/ob и db/db (Pelletier et al., 2020; Korolenko et al., 2021). В нашем эксперименте рост избыточного веса не сопровождался формированием высокой гипергликемии.

Влияние ТР на показатели метаболизма у мышей, содержащихся на сбалансированной диете

Потребление 3 % раствора ТР в течение 4 недель у контрольных мышей не влияло на массу тела животных (рис. 3). Такие мыши съедали меньше корма ($p < 0.05$), при этом у них наблюдали тенденцию роста потребления жидкости на 10 % (рис. 4). С учетом калорийности ТР в питье суммарное потребление килокалорий у контроль-

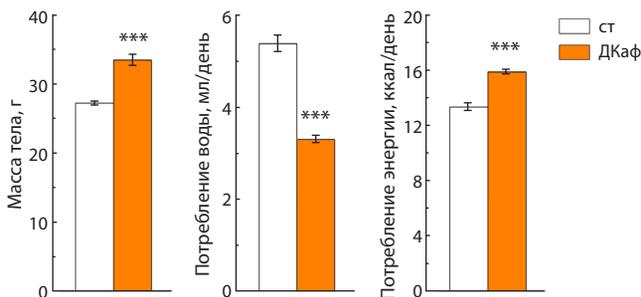


Рис. 2. Масса тела, потребление воды, общее потребление энергии мышами, содержащимися на стандартной диете (n = 22) и диете кафетерия (n = 19) в течение 18 недель до начала предоставления им 3 % раствора трегалозы.

*** $p < 0.001$ по сравнению с группой, потреблявшей стандартный корм и воду.

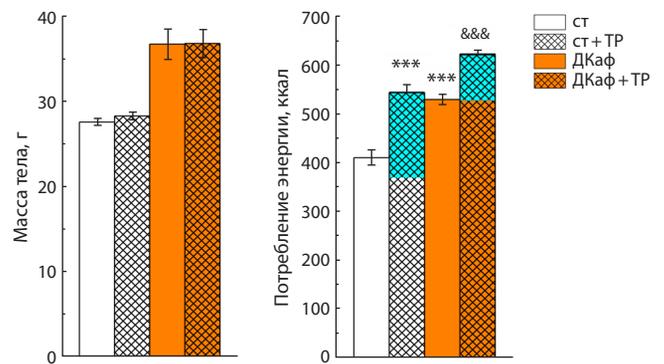


Рис. 3. Масса тела и суммарное потребление энергии у мышей, содержащихся на стандартной диете и диете кафетерия, за 4 недели, в течение которых животные потребляли воду или 3 % раствор трегалозы.

Голубым цветом показано количество килокалорий, полученных с питьем 3 % раствора трегалозы.

*** $p < 0.001$ по сравнению с группой, потреблявшей стандартный корм и воду; &&& $p < 0.001$ по сравнению с группой, потреблявшей ДКаф и воду (t-test).

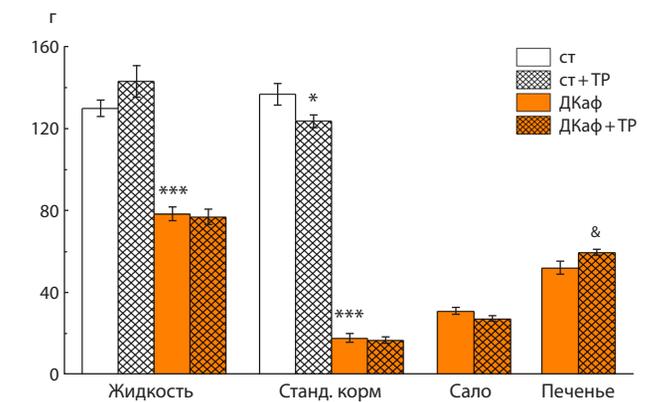


Рис. 4. Суммарное потребление жидкости и различных компонентов корма мышами, содержащимися на стандартной диете и диете кафетерия, за 4 недели, в течение которых животные потребляли воду или 3 % раствор трегалозы.

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ по сравнению с группой, потреблявшей стандартный корм и воду; & $p < 0.05$ по сравнению с группой, потреблявшей ДКаф и воду (t-test).

ных мышей, пьющих 3 % раствор ТР, было более чем на 30 % выше, чем у контрольных животных, содержавшихся на воде ($p < 0.001$) (см. рис. 3).

Влияние ТР на показатели метаболизма у мышей, содержавшихся на диете кафетерия

Вопреки нашим ожиданиям, масса тела мышей, содержавшихся на ДКаф, под действием ТР не изменялась (см. рис. 3). На потребление мышами стандартного корма, жидкости или сала ТР также оказывала слабый эффект, но повышала потребление углеводной компоненты, сложного печенья (см. рис. 4). На фоне неизменной массы тела у таких животных ТР достоверно, на 18 %, увеличивала количество потребляемых калорий (с учетом калорийности самой ТР) (см. рис. 3).

В отношении метаболических показателей крови ТР не вызывала существенных изменений у мышей, содержавшихся на ДКаф, и контрольной группы мышей, кроме заметной тенденции ($p < 0.07$) роста уровня глюкозы в крови (рис. 5). Само содержание мышей на ДКаф в определенной мере влияло на общий метаболизм, повышая уровень глюкозы ($p < 0.01$), триглицеридов ($p < 0.05$) и особенно холестерина крови ($p < 0.001$), т. е. регистрировалось изменение углеводного и липидного обмена.

Влияние ТР на транскрипцию генов углеводного обмена и аутофагии у мышей, содержавшихся на диете кафетерия

Ни содержание мышей на ДКаф, ни потребление ТР не влияло на экспрессию в печени генов, регулирующих захват глюкозы из крови (*Slc2a2*, *Insr*) или связанных с активностью аутофагии (*Atg8*, *Becn1*, *Park2*) (рис. 6).

Обсуждение

Содержание мышей на ДКаф в течение 18 недель сопровождалось ростом потребления калорий (на 20 %) и, как следствие, формированием избыточной массы тела (на 25 %), позволявшим исследовать нормализующий эффект ТР, выявленный в более ранних работах на мышах db/db (Korolenko et al., 2021). Трегалоза, являясь энергетическим субстратом (Sato et al., 1999), повышала потребление энергии калорий как у контрольных мышей, так и у мышей, получавших ДКаф. Важно, что в обеих группах рост потребления калорий, связанный в основном с приемом ТР, не приводил к увеличению массы тела (см. рис. 3). То есть применение ТР стимулирует расходование энергии калорий без влияния на массу тела. В определенной мере это соответствует данным литературы, которые показывают способность ТР при продолжительном приеме стимулировать расходование калорий в процессах термогенеза и сжигания бурого жира у мышей линии C57BL/6 как на стандартной, так и на высокожировой диете (Arai et al., 2013, 2019) и у мышей ob/ob с диабетическим ожирением (Zhang et al., 2018).

Другой вариант реагирования состоит в том, что алиментарно принимаемая ТР способна вызывать в основном клеточное голодание, сопровождающееся активацией цитопротективной аутофагии (DeBosch et al., 2016; Mayer et al., 2016; Zhang, DeBosch, 2019). Механизм связывают с ингибированием трансмембранного транспортера глюкозы GLUT8, вызывавшим в клетках печени энергетическую недостаточность, ведущую к активации аденозин-монофосфат-зависимой киназы АМРК и ее плеiotропному метаболическому эффекту, включающему торможение биосинтеза, энергопотребления и активацию аутофагии.

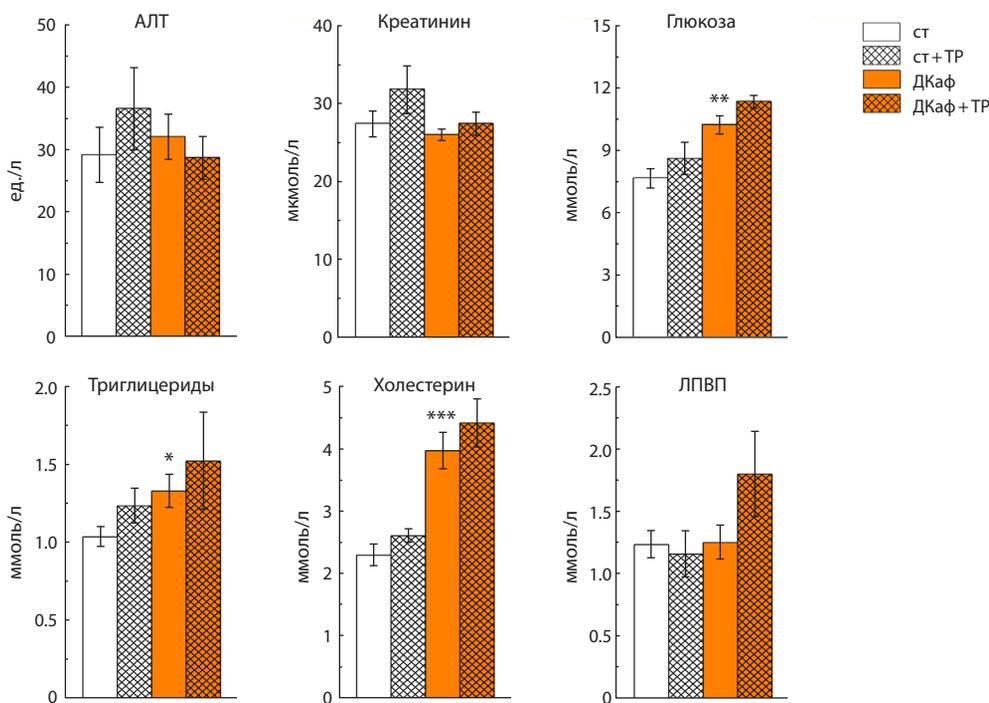


Рис. 5. Биохимические параметры крови у мышей, содержащихся на стандартной диете и диете кафетерия и получавших в течение 4 недель воду или 3 % раствор трегалозы.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с группой, потреблявшей стандартный корм и воду.

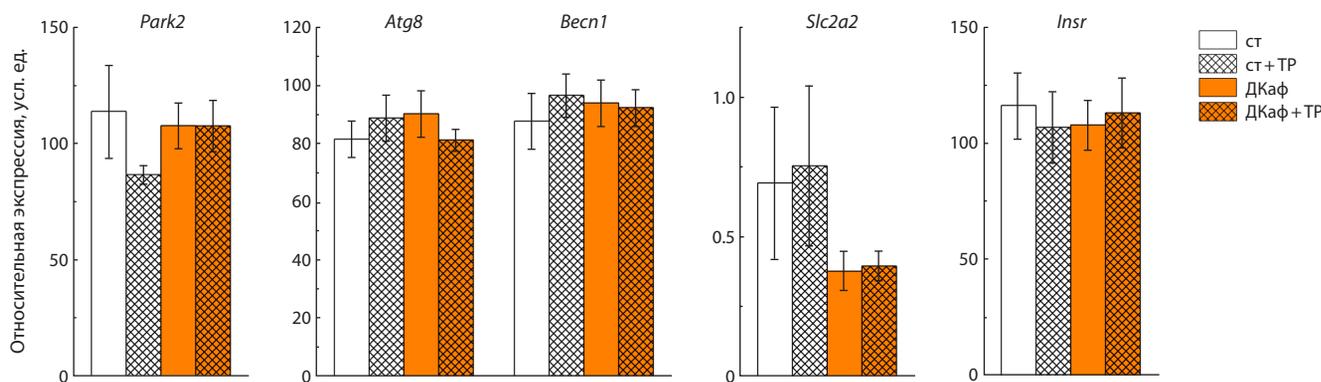


Рис. 6. Уровень мРНК генов аутофагии (*Park2*, *Atg8*, *Becn1*) и углеводного обмена (*Slc2a2*, *Insr*) в печени у мышей, содержащихся на стандартной диете и диете кафетерия и получавших в течение 4 недель воду или 3 % раствор трегалозы.

По-видимому, в наших условиях ТР теряет свою способность моделировать эффект голодания (Zhang, DeBosch, 2019), приводящий к активации аутофагии. Ослабление регуляторных свойств ТР здесь согласуется с отсутствием ее влияния на транскрипцию генов аутофагии, реагирующих на ТР повышением в других наших исследованиях (Pupyshev et al., 2022a). Причина ослабления регуляторных свойств ТР у мышей линии C57BL/6 пока остается неясной. Скорее всего, подобное переключение эффекта ТР не зависит от диеты, поскольку результат действия ТР был практически одинаковым как у контрольных, так и у мышей, содержащихся на ДКаф. Возможно, в данном случае (3 % трегалоза, 28 сут) происходит какое-то ускользание трегалозы от количественного энергетического расщепления, описанного ранее (Sato et al., 1999), и тогда противоречие между ростом потребляемых калорий и отсутствием привеса сглаживается.

Потеря регуляторных свойств ТР у мышей в настоящем исследовании не согласуется с эффектами ТР, выявленными на мышках db/db с диабетическим ожирением (Korolenko et al., 2021). На этих мышках трегалоза действовала снижением более чем на 10 % массы тела, уровня глюкозы крови и общим восстановительным эффектом по снижению уровня холестерина и триглицеридов крови. Однако в исследовании на кроликах (Sahebkar et al., 2019), как и в нашем эксперименте, также выявлено слабое влияние ТР на спектр липидов крови.

При наличии сходства нашей модели ожирения у мышей на ДКаф с типичным формированием ожирения у человека полученные результаты ставят под сомнение возможность использования трегалозы для коррекции этого самого популярного вида ожирения у людей. В то же время наши результаты не отвергают возможность лечения трегалозой пациентов с выраженным ожирением, поскольку подобное лечение было удачным для мышей с примерно 50 % избыточной массой тела (Korolenko et al., 2021).

Заключение

Основываясь на известном эффекте ТР по имитации голодания (индукции аутофагии) и снижения избыточной массы тела у мышей db/db, проведено исследование ее действия на мышью C57BL/6, содержащихся на углеводно-жировой диете (ДКаф), свойственной для формирова-

ния ожирения у человека. У контрольной группы и мышей с 25 % ожирением нашли, что под действием ТР (3 % раствор в питье, 28 сут) существенно возросло количество потребленных калорий, но этот рост энергопотребления не сопровождался увеличением массы тела мышей. Рост потребления калорий, по-видимому, расходовался на повышение процессов термогенеза и сжигание бурого жира (Arai et al., 2013, 2019). Трегалоза вызывала лишь тенденцию увеличения значений метаболических показателей крови (уровней глюкозы, холестерина, триглицеридов, ЛПВП) и слабо влияла на экспрессию генов, регулирующих углеводный обмен (*Slc2a2*, *Insr*), и генов аутофагии (*Atg8*, *Becn1*, *Park2*). В настоящем исследовании ТР не проявила способности к ослаблению диабета и ожирения, вызванных диетой кафетерия, у мышей, содержащихся на ДКаф, и не показала полезных свойств для возможной коррекции распространенного диетогенного ожирения у человека.

Список литературы / References

- Arai C., Arai N., Mizote A., Kohno K., Iwaki K., Hanaya T., Arai S., Ushio S., Fukuda S. Trehalose prevents adipocyte hypertrophy and mitigates insulin resistance. *Nutr Res.* 2010;30(12):840-848. doi 10.1016/j.nutres.2010.10.009
- Arai C., Miyake M., Matsumoto Y., Mizote A., Yoshizane C., Hanaya Y., Koide K., Yamada M., Hanaya T., Arai S., Fukuda S. Trehalose prevents adipocyte hypertrophy and mitigates insulin resistance in mice with established obesity. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(5):393-401. doi 10.3177/jnsv.59.393
- Arai C., Arai N., Arai S., Yoshizane C., Miyata S., Mizote A., Suyama A., Endo S., Ariyasu T., Mitsuzumi H., Ushio S. Continuous intake of trehalose induces white adipose tissue browning and enhances energy metabolism. *Nutr Metab.* 2019;16:45. doi 10.1186/s12986-019-0373-4
- DeBosch B.J., Heitmeier M.R., Mayer A.L., Higgins C.B., Crowley J.R., Kraft T.E., Chi M., Newberry E.P., Chen Z., Finck B.N., Davidson N.O., Yarasheski K.E., Hruz P.W., Moley K.H. Trehalose inhibits solute carrier 2A (SLC2A) proteins to induce autophagy and prevent hepatic steatosis. *Sci Signal.* 2016;9(416):ra21. doi 10.1126/scisignal.aac5472
- Goncharova N.V., Pupyshev A.B., Filyushina E.E., Loktev K.V., Korolenko E.Ts., Lushnikova E.L., Molodykh O.P., Korolenko T.A., Churin B.V. Depression of macrophages modifies serum lipid profile in hyperlipidemia. *Bull Exp Biol Med.* 2016;160(5):617-621. doi 10.1007/s10517-016-3231-7

- Higgins C.B., Zhang Y., Mayer A.L., Fujiwara H., Stothard A.I., Graham M.J., Swarts B.M., DeBosch B.J. Hepatocyte ALOXE3 is induced during adaptive fasting and enhances insulin sensitivity by activating hepatic PPAR γ . *JCI Insight*. 2018;3(16):e120794. doi 10.1172/jci.insight.120794
- Hosseinpour-Moghaddam K., Caraglia M., Sahebkar A. Autophagy induction by trehalose: molecular mechanisms and therapeutic impacts. *J Cell Physiol*. 2018;233(9):6524-6543. doi 10.1002/jcp.26583
- Kobayashi M., Yasukawa H., Arikawa T., Deguchi Y., Mizushima N., Sakurai M., Onishi S., Tagawa R., Sudo Y., Okita N., Higashi K., Higami Y. Trehalose induces SQSTM1/p62 expression and enhances lysosomal activity and antioxidative capacity in adipocytes. *FEBS Open Bio*. 2021;11(1):185-194. doi 10.1002/2211-5463.13055
- Korolenko T.A., Dubrovina N.I., Ovsyukova M.V., Bgatova N.P., Tenditnik M.V., Pupyshev A.B., Akopyan A.A., Goncharova N.V., Lin C.L., Zavjalov E.L., Tikhonova M.A., Amstislavskaya T.G. Treatment with autophagy inducer trehalose alleviates memory and behavioral impairments and neuroinflammatory brain processes in db/db mice. *Cells*. 2021;10(10):2557. doi 10.3390/cells10102557
- Liu M., Zhang M., Ye H., Lin S., Yang Y., Wang L., Jones G., Trang H. Multiple toxicity studies of trehalose in mice by intragastric administration. *Food Chem*. 2013;136(2):485-490. doi 10.1016/j.foodchem.2012.09.031
- Makarova E.N., Chepeleva E.V., Panchenko P.E., Bazhan N.M. Influence of abnormally high leptin levels during pregnancy on metabolic phenotypes in progeny mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(11):R1268-R1280. doi 10.1152/ajpregu.00162.2013
- Mayer A.L., Higgins C.B., Heitmeier M.R., Kraft T.E., Qian X., Crowley J.R., Hyrc K.L., Beatty W.L., Yarasheski K.E., Hruz P.W., DeBosch B.J. SLC2A8 (GLUT8) is a mammalian trehalose transporter required for trehalose-induced autophagy. *Sci Rep*. 2016;6:38586. doi 10.1038/srep38586
- Mizote A., Yamada M., Yoshizane C., Arai N., Maruta K., Arai S., Endo S., Ogawa R., Mitsuzumi H., Ariyasu T., Fukuda S. 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
- Parafati M., Lascala A., Morittu V.M., Trimboli F., Rizzuto A., Brunelli E., Coscarelli F., Costa N., Britti D., Ehrlich J., Isidoro C., Mollace V., Janda E. Bergamot polyphenol fraction prevents nonalcoholic fatty liver disease via stimulation of lipophagy in cafeteria diet-induced rat model of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2015;26(9):938-948. doi 10.1016/j.jnutbio.2015.03.008
- Pelletier R.M., Layeghkhavidaki H., Vitale M.L. Glucose, insulin, insulin receptor subunits α and β in normal and spontaneously diabetic and obese ob/ob and db/db infertile mouse testis and hypophysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):25. doi 10.1186/s12958-020-00583-2
- Pugazhenthil S., Qin L., Reddy P.H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(5):1037-1045. doi 10.1016/j.bbadis.2016.04.017
- Pupyshev A.B., Belichenko V.M., Tenditnik M.V., Bashirzade A.A., Dubrovina N.I., Ovsyukova M.V., Akopyan A.A., Fedoseeva L.A., Korolenko T.A., Amstislavskaya T.G., Tikhonova M.A. Combined induction of mTOR-dependent and mTOR-independent pathways of autophagy activation as an experimental therapy for Alzheimer's disease-like pathology in a mouse model. *Pharmacol Biochem Behav*. 2022a;217:173406. doi 10.1016/j.pbb.2022.173406
- Pupyshev A.B., Klyushnik T.P., Akopyan A.A., Singh S.K., Tikhonova M.A. Disaccharide trehalose in experimental therapies for neurodegenerative disorders: molecular targets and translational potential. *Pharmacol Res*. 2022b;183:106373. doi 10.1016/j.phrs.2022.106373
- Pupyshev A.B., Akopyan A.A., Tenditnik M.V., Ovsyukova M.V., Dubrovina N.I., Belichenko V.M., Korolenko T.A., Zozulya S.A., Klyushnik T.P., Tikhonova M.A. Alimentary treatment with trehalose in a pharmacological model of Alzheimer's disease in mice: effects of different dosages and treatment regimens. *Pharmaceutics*. 2024;16(6):813. doi 10.3390/pharmaceutics16060813
- Ren H., Wang D., Zhang L., Kang X., Li Y., Zhou X., Yuan G. Catalpol induces autophagy and attenuates liver steatosis in ob/ob and high-fat diet-induced obese mice. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(21):9461-9477. doi 10.18632/aging.102396
- Rusmini P., Cortese K., Crippa V., Cristofani R., Cicardi M.E., Ferrari V., Vezzoli G., ... Galbiati M., Garrè M., Morelli E., Vaccari T., Poletti A. Trehalose induces autophagy via lysosomal-mediated TFEB activation in models of motoneuron degeneration. *Autophagy*. 2019;15(4):631-651. doi 10.1080/15548627.2018.1535292
- Sahebkar A., Hatamipour M., Tabatabaei S.A. Trehalose administration attenuates atherosclerosis in rabbits fed a high-fat diet. *J Cell Biochem*. 2019;120(6):9455-9459. doi 10.1002/jcb.28221
- Sarkar S. Regulation of autophagy by mTOR-dependent and mTOR-independent pathways: autophagy dysfunction in neurodegenerative diseases and therapeutic application of autophagy enhancers. *Biochem Soc Trans*. 2013;41(5):1103-1130. doi 10.1042/BST20130134
- Sato S., Okamoto K., Minami R., Kohri H., Yamamoto S. Trehalose can be used as a parenteral saccharide source in rabbits. *J Nutrition*. 1999;129(1):158-164. doi 10.1093/jn/129.1.158
- Stachowicz A., Wiśniewska A., Kuś K., Kiepusa A., Gębska A., Gajda M., Białas M., Tottoń-Żurańska J., Stachyra K., Suski M., Jawień J., Korbut R., Olszanecki R. The influence of trehalose on atherosclerosis and hepatic steatosis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1552. doi 10.3390/ijms20071552
- Su S., Liu X., Zhu M., Liu W., Liu J., Yuan Y., Fu F., Rao Z., Liu J., Lu Y., Chen Y. Trehalose ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by regulating IRE1 α -TFEB signaling pathway. *J Agric Food Chem*. 2025;73(1):521-540. doi 10.1021/acs.jafc.4c08669
- Tamargo-Gómez I., Mariño G. AMPK: regulation of metabolic dynamics in the context of autophagy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3812. doi 10.3390/ijms19123812
- Yaribeygi H., Yaribeygi A., Sathyapalan T., Sahebkar A. Molecular mechanisms of trehalose in modulating glucose homeostasis in diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(3):2214-2218. doi 10.1016/j.dsx.2019.05.023
- Yoshizane C., Mizote A., Yamada M., Arai N., Arai S., Maruta K., Mitsuzumi H., Ariyasu T., Ushio S., Fukuda S. Glycemic, insulinemic and incretin responses after oral trehalose ingestion in healthy subjects. *Nutr J*. 2017;16(1):9. doi 10.1186/s12937-017-0233-x
- Zhang Y., DeBosch B.J. Using trehalose to prevent and treat metabolic function: effectiveness and mechanisms. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(4):303-310. doi 10.1097/MCO.0000000000000568
- Zhang Y., Sowers J.R., Ren J. Targeting autophagy in obesity: from pathophysiology to management. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(6):356-376. doi 10.1038/s41574-018-0009-1
- Zhang Y., Higgins C.B., Fortune H.M., Chen P., Stothard A.I., Mayer A.L., Swarts B.M., DeBosch B.J. Hepatic arginase 2 (Arg2) is sufficient to convey the therapeutic metabolic effects of fasting. *Nat Commun*. 2019;10(1):1587. doi 10.1038/s41467-019-09642-8

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 16.04.2025. После доработки 20.06.2025. Принята к публикации 25.06.2025.