

МНОЖЕСТВЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ТРЕГАЛОЗЫ В ТОРМОЖЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

© 2023 г. А. Б. Пупышев¹*, Т. А. Короленко¹, М. А. Тихонова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины»,
Новосибирск, Россия

Поступила в редакцию 28.02.2023 г.

После доработки 28.03.2023 г.

Принята к публикации 20.04.2023 г.

Поиск средств лечения нейродегенерации связывается с атакой на множественные механизмы формирования этой патологии. Подобные свойства обнаружены у дисахарида трегалозы, проявляющего терапевтический эффект на моделях многих заболеваний и получившей поддержку FDA для применения на людях. Трегалоза состоит из 2 остатков глюкозы, соединенных гибкой α -1-1'-гликозидной связью, обеспечивающей ей шапероноподобные свойства. Благодаря этому она препятствует аномальному свертыванию аберрантных белков и обладает свойствами крио- и биопротектора. Однако основное терапевтическое действие определяется индукцией mTOR-независимой аутофагии, опосредуемой киназой AMPK в качестве основной мишени. Результатом является ослабление накопления цитотоксических белков и факторов, повышение клеточной жизнеспособности. Увеличение эффективности аутофагии зависит от вызываемой трегалозой индукции биогенеза лизосом и аутофагосом посредством активации транскрипционных факторов TFEB и FOXO1. Трегалоза оказывает противовоспалительное действие, тесно связанное с торможением окислительного стресса. Найдено индуцируемое трегалозой усиление эндогенной антиоксидантной защиты, зависимой от регулятора Nrf2. В обзоре рассматривается нейропротективное действие трегалозы на моделях основных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона и других. В целом, трегалоза показывает высокий терапевтический потенциал в лечении экспериментальной нейродегенерации и тем самым стимулирует изучение возможностей ее клинического применения.

Ключевые слова: нейродегенерация, нейропротекция, α -синуклеин, амилоид- β , тау, трегалоза, аутофагия, mTOR-независимая, AMPK, TFEB, Nrf2, GLUT8, нейровоспаление, окислительный стресс, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, окулофарингеальная мышечная дистрофия

DOI: 10.31857/S1027813323040192, EDN: OVYUKU

Проблема нейродегенерации, распространенность таких заболеваний как болезнь Альцгеймера (БА), деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона (БП) и других, далека от разрешения. Лечение нейродегенерации остро нуждается в разработке новых лекарственных средств и прежде всего средств патогенетически обоснованного лечения и мультитаргетных лекарственных препаратов, действующих на патогенетически важные мишени заболеваний [1, 2]. К ключевым процессам нейродегенерации относят накопление цитотоксичных склонных к агрегации пептидов и формирование их агрегатов, таких как амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки тау-

протеина при БА, отложения α -синуклеина в тельцах Леви при БП и других синуклеинопатиях, агрегаты хантингтина при болезни Хантингтона (БХ) и т.д. [3]. Другим механизмом нейродегенерации является формирование окислительного стресса, связанного с накоплением поврежденных митохондрий и сопровождающегося наработкой АФК [4]. Под действием клеточной интоксикации возникает нейровоспаление, активация клеток микроглии и наработка провоспалительных цитокинов, что усугубляет прогрессирование нейродегенерации [5]. Важной компонентой нейродегенерации и старения клеток является недостаточность аутофагии, являющейся собственным клеточным инструментом контроля качества белка, в том числе органелл [6]. В связи с этим идет направленный поиск средств комплексного воз-

* Адресат для корреспонденции: 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 4, e-mail: pupyshevab@neuronm.ru.

действия на множественные механизмы нейродегенерации.

В отношении экспериментальной нейродегенерации начиная с 2004 г. был показан нейропротективный эффект дисахарида трегалозы, которая оказалась полезной в коррекции нарушений на модели БХ у мышей [7]. Трегалоза тормозила агрегацию поли-глутаминовых белков в мозге мышей, снижала моторную недостаточность, продлевала жизнь мышам. Позднее нашли ее способность активировать аутофагию по mTOR-независимому пути и оказывать нейропротективное действие на клеточных моделях БП и БХ [8]. При системном введении трегалозы индукция аутофагии может происходить в различных органах одновременно [9], и таким образом, терапевтическое действие активации аутофагии затрагивает большое разнообразие клеток, тканей и органов, способствуя их устойчивости к неблагоприятным воздействиям. Активно исследовались терапевтические возможности трегалозы на моделях различных заболеваний и, особенно, при поражении мозга [10, 11]. Показано благотворное действие трегалозы на моделях таких заболеваний, как диабет, стеатоз печени, инфекции, нейродегенеративные заболевания и т.д. [11–13]. Широкое терапевтическое действие трегалозы связывается с вовлечением множественных цитопротективных механизмов [14] и крайне низкой токсичностью препарата [15], что облегчает ее терапевтическое применение. В настоящее время трегалоза проходит клинические испытания в лечении различной патологии, включая нейродегенеративные заболевания (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=trehalose&term=&cntry=&state=&city=&dist=>). Судя по обилию публикаций по трегалозе, она привлекает возрастающий интерес исследователей возможностью коррекции экспериментальной нейродегенерации и трансляционного перехода к клиническим испытаниям.

БИОХИМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТРЕГАЛОЗЫ

Трегалоза образуется двумя остатками D-глюкозы, соединенных α -1-1'-гликозидной связью (O- α -D-glucopyranosyl-[1 $\rightarrow$ 1']- α -D-glucopyranoside). Она является невосстанавливающим углеводом, имеющим высокую гидрофильность и высокую устойчивость к кислой среде. Трегалоза обладает способностью к пространственному взаимодействию с полярными группами биомолекул, что придает ей белок-протективные свойства. Она препятствует денатурации белков при высушивании, защищает клетки от термальной денатурации и агрегации, является природным криопротектором [16] и биопротектором, обеспечивающим беспозвоночным защиту от колебаний условий внешней среды [17].

Считается, что трегалоза не нарабатывается в организмах позвоночных, поскольку у них не обнаружено генов синтеза этого дисахарида. Однако она найдена в клетках кишечника, печени, почек и в мозге млекопитающих (в частности, в гиппокампе и коре мозга), что связывается с потреблением грибов и растительной пищи, содержащей трегалозу [18].

В кишечнике трегалоза подвергается расщеплению ферментом трегалазой (ген *TREH*), которая способна расщеплять субстрат почти полностью. Возможно, трегалаза есть и в телах нейронов [18]. Минорная часть дисахарида (менее 1%) может всасываться из кишечника в кровь в негидролизованном виде [19, 20] и распределяться по органам, не достигая там высоких концентраций. В частности, содержание трегалозы в мозге составляет не более 1% от ее содержания в плазме крови [21]. Впрочем, некоторые авторы допускают возможность всасывания в кровь до 20% поглощенной трегалозы [22].

Нейропротективные эффекты на клетках вызываются высокими концентрациями трегалозы, достигающими 100 мМ [8]. Такая концентрация трегалозы в мозге не может быть достигнута при модельном скармливании лабораторным животным *in vivo* (обычно 2% раствор, потребление около 6 мл/день). По этой причине для повышения концентрации трегалозы в крови в последнее время прибегают к внутривенному введению препарата, в обход кишечной трегалазы [23, 24].

Фармакодинамика трегалозы при пероральном применении является предметом дискуссий относительно возможных механизмов действия трегалозы на мозг [14]. Предполагается, что действие трегалозы на мозг может быть опосредованное, связанное с сигнализацией по пути микробиота—кишечник—мозг [25]. Показано, что трегалоза способна влиять на кишечную микробиоту, оказывая позитивное действие на “полезные” кишечные микробы, повышая их выживание, ослабляя экспериментальный колит, и/или подавляя опосредованную микробиотой секрецию провоспалительных цитокинов, вызывающих нейровоспаление [26]. Допускается возможность продукции энтероэндокринными клетками кишечника сигнальных молекул ряда нейротрансмиттеров (гамма-аминомасляной кислоты, 5-гидрокситриптамина и т.д.), секреции локальными дендритными клетками цитокинов, влияющих на работу мозга, возможность передачи сигналов в мозг посредством блуждающего нерва [25]. По некоторым данным, трегалоза оказывает регуляторное действие на уровне верхнего отдела тонкого кишечника [27].

Поиск путей непрямого влияния трегалозы на мозг остается крайне актуальным, поскольку помогает пониманию механизма действия препара-

та. Кроме того, это имеет трансляционную перспективу, так как у людей алиментарное применение трегалозы в целом предпочтительней, чем внутривенное введение.

МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ТРЕГАЛОЗЫ

Свойства молекулярного шаперона. Свойства трегалозы как природного крио- и биопротектора тесно связаны со свойствами молекулярного шаперона, способностью облегчать формирование природной/нативной конформации белков и уменьшать их агрегацию [28, 29]. Этим эффектом частично объясняли позитивное действие трегалозы при терапии моделей БХ [7], БП [29], БА [30]. Трегалоза способствовала формированию спиральной конформации амилоида- β (А β), препятствующей образованию его агрегатов, являющихся маркерами БА [31]. Она дифференциально подавляла агрегацию и нейротоксичность пептидов А β 1-40 и А β 1-42 [30]. На основании результатов биофизических и биохимических экспериментов была предложена следующая гипотеза, объясняющая стабилизацию фолдинга белков трегалозой. Молекулы трегалозы могут образовывать “покрывающий слой” (“coating layer”) вокруг белка, тем самым уменьшая количество водородных связей в системе белок-растворитель и сопутствующие силы электростатической сольватации. Такое уменьшение сольватации может быть причиной компенсирующего усиления внутрибелковых взаимодействий и, таким образом, стабилизации нативной структуры белка [32]. Кроме того, трегалоза оказалась способной сама индуцировать наработку внутриклеточных шаперонов, таких как HSP-70 [33], HSP90 и SigmaR1 [34], Hsp104p [35].

Индукция mTOR-независимого пути аутофагии. Считается, что основным терапевтическим механизмом действия трегалозы является активация mTOR-независимого пути аутофагии [8, 10] в противовес каноническому mTOR-зависимому пути (mTOR означает регуляторную киназу Mammalian Target Of Rapamycin). Недавно было показано, что действие трегалозы на гепатоциты ингибирует трансмембранный перенос глюкозы посредством транспортера SLC2A8 (известного также как GLUT8) [36], что приводит к снижению внутриклеточного уровня глюкозы. Данные Майера и соавторов [37] указывают на то, что трегалоза является одновременно транспортным субстратом (или лигандом) для GLUT8 и сопутствующим ингибитором транспорта глюкозы посредством этого переносчика. Падение концентрации глюкозы, в свою очередь, может запускать аутофагию посредством сигнализации “голодного состояния”, падения уровня АТФ, запускающего активацию регуляторной киназы AMPK. Примеча-

тельно, что при дефиците GLUT8 активации AMPK и индукции аутофагии в гепатоцитах не происходит как *in vitro*, так и *in vivo*, т.е. эффект, по-видимому, зависит от проникновения трегалозы в клетку через транспортер GLUT8 [37, 38]. Но, по-видимому, трегалоза проникает в клетки и другими путями. Нокаут GLUT8 не блокирует полностью трансмембранное проникновение трегалозы. В культуре гепатоцитов HepG2 трегалоза вызывает быструю активацию регуляторов аутофагии AMPK и ULK1 через специфические сайты фосфорилирования Thr172 и Ser317, соответственно [36], как описано для регуляторного пути AMPK-ULK1 [39, 40]. Инактивация AMPK предотвращает эффект трегалозы на стимуляцию фосфорилирования ULK1 (Ser317) и аутофагии. Примечательно, что модуляция активности GLUT8 лишь слабо влияет на трегалоза-зависимое дефосфорилирование mTOR и активацию mTOR-зависимой аутофагии через путь AMPK-TSC1/2-mTOR [37]. В организме мыши трегалоза довольно быстро всасывается в кишечнике с максимальной концентрацией в крови через 30 мин, при этом в печени наблюдается увеличение фосфорилирования AMPK по Thr172, затем происходит фосфорилирование ULK1 по Ser317 и активация аутофагии (оцениваемой по уровню LC3-II) [36].

Транспортер GLUT8 присутствует в нейронах коры, стриатуме и гиппокампе и способствует энергоснабжению головного мозга [41]. Согласно этим же экспериментам трегалоза может даже активировать переносчик глюкозы. Другие транспортеры семейства GLUT вообще не реагируют на трегалозу. Подавление активности GLUT8 трегалозой в мозге не подтверждено, и ассоциации метаболической мишени/сигнализатора глюкозы киназы AMPK с индукцией аутофагии трегалозой не происходило. В первичной культуре нейронов влияние трегалозы на активацию AMPK и аутофагии также не обнаружено [42]. Однако другие данные свидетельствуют об индукции трегалозой аутофагии в головном мозге посредством AMPK [43] или физических упражнений [43, 44]. На сегодня участие GLUT8, AMPK и ULK1 в индукции аутофагии в головном мозге трегалозой еще не получило убедительного экспериментального подтверждения, и связь между транспортером GLUT8 и индукцией аутофагии трегалозой в мозге до сих пор четко не обозначена. Таким образом, для клеток печени фосфорилирование AMPK приводит к передаче сигнала по “короткому” пути в направлении мощного регулятора аутофагии киназы ULK1 [36, 38, 45]. Активация аутофагии по этому пути также была показана для сахарозы и раффинозы, но не для некоторых других дисахаридов [46]. Хотя AMPK является центральной мишенью трегалозы, запускающей аутофагию, есть данные о том, что в культуре клеток позитивный эффект трегалозы связан не столько с ин-

дукцией аутофагии как таковой, а скорее, с созреванием аутофагосом и слиянием с ними лизосом [47]. Следует отметить, что аутофагосомы, индуцированные трегалозой, функционально активны, содержат поврежденный клеточный материал и сливаются с лизосомами даже при ингибировании аутофагии высоким уровнем глюкозы [48].

Относительно других регуляторных путей известно, что во фронтальной коре мышей трегалоза может повышать активность основного регулятора аутофагии Beclin1 или, по крайней мере, снижать соотношение p62/Beclin1 (зависимое от активации Beclin1) [49]. Терапевтический эффект индукции аутофагии трегалозой снижается у мышей с генотипом Beclin1 +/– в сравнении с диким типом, что указывает на посредничество регулятора Beclin1 [50]. Трегалоза может ингибировать фосфорилирование (активацию) киназы p38 MAPK [51], блокирующую mTOR-независимую аутофагию, и тем самым активировать аутофагию. Ряд работ [52–54] сообщает о способности трегалозы увеличивать транскрипцию связанных с аутофагией генов *Atg*, включая *Atg5* и *Atg7*.

Сообщается о влиянии трегалозы на аутофагию путем активации рецептора убиквитин-опосредованной аутофагии белка SQSTM1 (также известного как p62), потребляемого при селективной аутофагии [55]. Имеются ограниченные данные об индукции трегалозой аутофагии, опосредованной шаперонами. В частности, в фибробластах человека трегалоза повышает уровень медиатора шаперона HSC70 и ключевого белка шаперон-опосредованной аутофагии лизосомного мембранного транспортера LAMP2A, причем наряду с активацией генов аутофагии *Becn1* и *Atg5–Atg12* [33].

Стоит отметить, что индукция mTOR-независимой аутофагии и положительное влияние трегалозы на нейродегенерацию оспаривается рядом работ [14, 56]. Так, исследовали аутофаговый и лизосомный потоки в нейроноподобных клетках SH-SY5Y с использованием тандемного мечения белком tfLC3 (позволяющего различать аутофагосомы и аутолизосомы) и ингибиторов аутофагового потока [56]. Трегалоза индуцировала увеличение числа аутофагосом, но уменьшала количество аутолизосом и ингибировала слияние между аутофагосомами и лизосомами, тем самым оказывая кажущийся эффект активации аутофагии, регистрируемый как накопление LC3-II-меченых аутофагосом. Подобные результаты, свидетельствующие о нарушении аутофагового потока, были получены и на клетках нейроглиомы H4, где найдена кажущаяся активация аутофагии, выявляемая по уровню маркеров LC3-II и p62 [57]. Вероятно, в ряде случаев из-за такого негативного влияния на аутофаговый или лизосомный потоки трегалоза оказывает вредное или нейтральное

действие на моделях нейродегенерации *in vitro* [58, 59]. Тем не менее, подавляющее большинство экспериментальных исследований и, главное, исследования *in vivo* указывают на активацию mTOR-независимой аутофагии, опосредующей стабильное терапевтическое действие трегалозы на нейродегенерацию [10, 11, 60]. Ее ингибирование подавляет терапевтический эффект трегалозы [52].

Возможная индукция mTOR-зависимой аутофагии. Ранними исследованиями Саркара и соавт. [8] для трегалозы установлена регуляция аутофагии по mTOR-независимому пути. Вклад mTOR-зависимой сигнализации в активацию аутофагии трегалозой и конечные терапевтические эффекты не определен, хотя есть ряд экспериментальных указаний на такую возможность. Так, известно влияние трегалозы на регуляторный путь PI3K-Akt-mTOR [62] или путь AMPK–TSC1/2–Rheb-mTOR [63]. Для регуляторной киназы AMPK есть некая неопределенность. Она может передавать сигнал ниже посредством двух путей: напрямую активировать комплекс ULK1 (независимо от mTOR) [36] или, в конечном счете, ингибировать комплекс mTORC1 по “обводному” пути [63]. Хотя нет доказательств прямого действия трегалозы на мишень mTOR, при действии на клетки трегалозы происходит дефосфорилирование ULK1 по Ser757, регулируемое mTOR, что указывает на связь между двумя путями, регулирующими аутофагию [36, 38]. Для сигнальной цепочки AMPK–TSC1/2–Rheb-mTOR недостаточность TSC1/2 активирует передачу сигнала от AMPK непосредственно на ULK1 путем фосфорилирования киназы в положении Ser555 [64].

С другой стороны, в некоторых случаях, в частности, в культуре клеток гиппокампа индукция mTOR-зависимой аутофагии может влиять на активность mTOR-независимой аутофагии [65]. В других исследованиях блокирование mTOR-зависимой аутофагии путем фосфорилирования mTOR не ослабляло аутофагию, индуцированную трегалозой [66], то есть вклад mTOR-зависимого пути в суммарный эффект активации аутофагии трегалозой может быть незначительным.

Удаление aberrантных белков. Проблема удаления накапливающихся aberrантных белков, являющихся маркерами нейродегенеративных заболеваний, имеет несколько аспектов. Представляет интерес активность сегрегации aberrантных белков – какие формы склонных к агрегации патогенных белков попадают в индуцируемые аутофагосомы, и как эти процессы регулируются трегалозой. Возможность удаления aberrантных белков с помощью аутофагии, индуцированной трегалозой, по-видимому, впервые была выявлена в культурах клеток *in vitro* по снижению накопления хантингтина и α -синуклеина [8], при этом

удаление этих белков рассматривалось как потенциальный терапевтический эффект. Связь между индукцией аутофагии трегалозой и удалением олигомерных и агрегированных форм aberrантных белков установлена в ряде других работ. Трегалоза предотвращала накопление поли-убиквитинированных белков (α -синуклеина, тау и фосфорилированного тау), индуцированных ингибированием протеасомной активности в клетках нейробластомы человека, и, в конечном счете, ослабляла гибель клеток [52]. В другом случае активность аутофагии, индуцированной трегалозой, также была тесно связана с удалением цитотоксических поли-убиквитинированных белков и торможением гибели нейронов [67]. Действие трегалозы активирует удаление агрегатов тау и восстанавливает дофаминергические нейроны у некоторых трансгенных моделей гиперэкспрессии тау *in vivo* [68, 69]. Трегалоза ускоряла аутофаговый цикл и стимулировала удаление α -синуклеина в клетках PC12, моделирующих БП [70]. Более того, индуцированная трегалозой аутофагия может подавлять патологическую олигомеризацию α -синуклеина и повреждение нейронов в ткани головного мозга мышей, обработанных токсичным Mn [71].

Подобное “чистящее” действие трегалозы найдено на моделях БА *in vitro* и *in vivo* (у мышей линии APP23). Трегалоза существенно снижала наработку А β и накопление его агрегатов, ослабляла образования характерных бляшек и оказывала терапевтическое действие [30, 72]. В рамках нейродегенеративной модели накопления прионных белков в нейронах *in vitro* трегалоза уменьшала их накопление, и этот эффект был тесно связан с индукцией аутофагии, специально модулируемой для этой цели [73]. В данном случае трегалоза существенно снижала уровни нерастворимых агрегатов прионов. Точно так же обработка трегалозой клеток, инфицированных прионами, уменьшала размер агрегатов прионов и изменяла их внутриклеточную локализацию [74]. Иногда наблюдается противоположное действие трегалозы на клетки, связанное с нарушением целостности и функционирования лизосом и увеличением агрегации aberrантных белков [56], либо в культивируемых нейронах она не оказывала протективного действия в отношении агрегации белка α -синуклеина [59]. Однако чаще преобладает действие трегалозы по ослаблению патогенной олигомеризации aberrантных белков, зависимое как от аутофагии, так и от белок-стабилизирующих свойств препарата.

Активация биогенеза лизосом. Трегалоза обнаружила способность активировать белок, названный “магистром” биогенеза лизосом, транскрипционный фактор EB (TFEB) [75, 76]. Эта регуляция связана в первую очередь с киназой Akt, которая фосфорилирует TFEB в положении Ser467 и подавляет ядерную транслокацию TFEB неза-

висимо от mTOR. Трегалоза активирует перенос TFEB в ядро, ингибируя Akt без влияния на регуляторные киназы GSK3 β и ERK [77]. На мышинной модели лизосомной болезни накопления, связанной с нейродегенерацией, болезни Баттена, авторы нашли, что трегалоза снижала накопление сегрегированного материала, в частности, липолипидов и подавляла атрофию головного мозга, ослабляла нейровоспаление и существенно повышала продолжительность жизни мышей [77].

В клетках пигментного эпителия сетчатки глаза человека трегалоза индуцировала мРНК и белковую экспрессию TFEB, экспрессию генов аутофагии *ATG5* и *ATG7*, белковых маркеров макроаутофагии LC3B и p62 и некоторых лизосомных ферментов. Параллельно нашли активацию аутофагии, выявляемой по росту зернистости маркера GFP-LC3B, при этом цитопротективное действие зависело как от состояния аутофагии, так и от активации TFEB [54]. В другом исследовании была показана активация TFEB трегалозой и ее терапевтический эффект на модели поражения мотонейронов при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) [76].

Роль TFEB в ослаблении нейродегенерации возрастает по мере того, как накапливаются данные об ингибирующем влиянии нейродегенерации на активность лизосомного потока, регулируемого TFEB [78, 79]. В частности, с этим связано аномальное накопление аутофагосом при БА и БП, зависимое от ослабления лизосомного потока [80].

Наконец, трегалоза может усиливать биогенез лизосом за счет активации другого фактора транскрипции FOXO1, который в нейронах регулирует группу генов аутофагии, включая *Atg8*, *Becn1*, *Sqstm1* и *Atg5* [53, 81].

Антиоксидантное действие. Свойство трегалозы оказывать антиоксидантное действие известно достаточно давно [82] и подкрепляется новыми данными. На модели клеток, зараженных прионом PrPSc, нашли, что трегалоза эффективно защищала клетки от окислительного стресса [83]. Она снижала уровень свободных радикалов в фибробластах, активируя аутофагию и улучшая состояние митохондрий [33]. Она ингибирует индуцированную H₂O₂ гибель дофаминергических клеток SH-SY5Y и стресс эндоплазматического ретикулума, зависимый от активных форм кислорода, и активирует киназу AMPK [84]. Антиоксидантная способность трегалозы была показана *in vivo* на модели БП у крыс [85]. В этом исследовании трегалоза активировала путь p62-Keap1-Nrf2, что приводило к повышенной экспрессии нижестоящих антиоксидантных ферментов, таких как глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза и каталаза, и существенно защищала DA-эргические клетки черной субстанции. Найдено,

что трегалоза способна вызвать р62-зависимую транслокацию в ядро транскрипционного фактора эндогенной антиоксидантной защиты Nrf2 [60], активировать клеточные антиокислительные ресурсы и тем самым повысить клеточное выживание. Посредством влияния на регуляторный путь Keap1–Nrf2 трегалоза повышала экспрессию генов антиоксидантных белков и снижала индукцию активных форм кислорода, вызываемую митохондриальным токсином паракватом [60]. Однако связь между активностью Nrf2 и антиоксидантным эффектом, индуцируемым трегалозой, иногда подвергается сомнению. В некоторых работах высказывается, что выживанию клеток способствует лишь антиоксидантный эффект активации цитопротективной митофагии, стимулируемый трегалозой, а не активация Nrf2 [86, 87].

Отметим, что в нейронах головного мозга мышей трегалоза ослабляет окислительное повреждение α -синуклеина, вызывая его пониженную олигомеризацию, и оказывает нейропротекцию [71]. Комплекс антиоксидантных эффектов трегалозы обеспечивает дополнительно к индукции аутофагии стимуляцию защиты от окислительного стресса, являющегося важным механизмом формирования нейродегенерации.

Противовоспалительное действие. Важным свойством трегалозы является ее способность ингибировать нейровоспаление, особенно на поздних стадиях процесса. Такой эффект трегалозы показан для активации микроглии и астроглии на хронической модели БП, вызываемой введением нейротоксина МФТП [29] или на моделях эндотоксического шока *in vitro* и *in vivo* [88, 89]. Положительный эффект трегалозы был связан со снижением активации транскрипционного фактора NF- κ B, регулирующего высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) [90]. Другой эффект трегалозы связан с подавлением Toll-подобного рецептора-4 (TLR-4), что приводит к защитному эффекту на модели воспаления, индуцированного липополисахаридом [88]. В обработанных липополисахаридом клетках микроглии BV2 трегалоза отдельно [90] или в сочетании с рапамицином [91] значительно снижала уровни провоспалительных медиаторов, включая NO. Между тем, противовоспалительный эффект трегалозы, по-видимому, во многом связан с индукцией аутофагии [61], которая может ослаблять активацию инфламмасом, связанных с провоспалительными цитокинами [92]. В других экспериментах положительный эффект трегалозы по торможению нейровоспаления и гибели нейронов отменялся ингибированием аутофагии 3-метилденином [91].

Связь с убиквитин-протеасомной системой. Позитивные свойства трегалозы обнаружены во влиянии на убиквитин-протеасомную систему,

составляющую вместе с аутофагией цитопротективную систему контроля качества белка. Результаты по протективному действию трегалозы на протеасомы получены на клеточных культурах. Так, цитопротективный эффект трегалозы найден на клетках нейробластомы человека NB69, обработанных эпоксимицином, ингибитором протеасом [52]. Трегалоза тормозила зависимость от недостаточности протеасом накопление полиубиквитинированных белков, общего и фосфорилированного белка тау и α -синуклеина, а также снижала уровень внутриклеточных агрегатов α -синуклеина и активацию ERK, вызывающую эпоксимицин-индуцированную гибель клеток. Можно отметить, что трегалоза защищает протеасомы от повреждения также в нейроноподобных клетках SH-SY5Y, что, впрочем, связывают больше с индуцируемым трегалозой ингибированием окислительного стресса и стресса ЭПР [93].

ВОЗМОЖНОСТИ ТРЕГАЛОЗЫ В ТОРМОЖЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

Нейропротективный эффект трегалозы преимущественно связан с индукцией аутофагии, поскольку на клеточных моделях нейродегенерации терапевтический эффект трегалозы зависел от индукции аутофагии и пропадал при ее ингибировании 3-метилденином [2, 52]. Влияние трегалозы на экспериментальную нейродегенерацию сильно различается в зависимости от конкретных особенностей моделей заболевания, включая тип индукции (фармакологический или генетический), моделирование острых или хронических процессов, сочетание нейротоксических факторов. С другой стороны, применяются разные режимы лечения трегалозой, включая пероральное или парентеральное применение, разные дозы и длительность лечения, комбинирование с другими лекарственными препаратами и т.д. Основные данные по лечению трегалозой экспериментальной нейродегенерации были получены на моделях БА и БП при пероральном ее использовании с питьем в виде 2% раствора.

Болезнь Альцгеймера. БА, наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание, является и наиболее частой причиной деменции [94]. Формирование болезни обычно связывается с накоплением пептида А β , образующего на клеточной поверхности амилоидные бляшки. Другим проявлением является внутриклеточная агрегация гиперфосфорилированного белка тау в характерные внутриклеточные белковые клубки. В норме избыточно синтезируемые белки помечаются убиквитиновой меткой, направляющей их в протеасомы для расщепления. Однако для аномальных белков (мутантных или модифицированных) нативная пространственная конформация нару-

шается, аномально свернутые белки приобретают токсические свойства и ускользают от расщепления по механизмам убиквитин-протеасомной деградации и шаперон-опосредованной аутофагии, они ассоциируют с образованием агрегатов. Далее формирование БА сопровождается индукцией воспаления (активацией микроглии) и гибелью нейронов в миндалевидном теле, коре мозга и гиппокампе [95].

При БА накапливающийся Аβ получается протеолитическим расщеплением белка-предшественника (APP). В присутствии трегалозы Аβ приобретает более упорядоченную, спиральную структуру, что ослабляет агрегацию белка и появление включений [96]. В клетках SH-SY5Y снижение агрегации Аβ более выражено для фрагмента Аβ1–40, чем для Аβ1–42, и коррелирует со снижением цитотоксичности Аβ [30].

На клеточной модели БА найдено, что трегалоза подавляет накопление, секрецию и токсичность Аβ [97]. Цитопротективный эффект трегалозы, опосредованный торможением накопления белковых агрегатов, также был показан для гиперэкспрессии белка тау [98]. Трегалоза уменьшала накопление тау и повышала жизнеспособность нейронов на модели таупатии у мышей [99]. Следует отметить, что тау важен для патогенеза БА, поскольку нокаут его гена может ослабить нейродегенерацию, вызванную накоплением Аβ [100].

Основной терапевтический эффект трегалозы на моделях БА связывают с активацией аутофагии. На трансгенных мышах, моделирующих гиперэкспрессию Аβ, активация аутофагии трегалозой снижала уровень Аβ и фосфорилированного тау, тормозила апоптоз нейронов в гиппокампе и коре мозга, ослабляла астроглиоз [101]. На фармакологической модели БА, индуцированной инъекцией в гиппокамп олигомерного Аβ25–35 [102], трегалоза вызывала аутофагию, уменьшала нейровоспаление и ослабляла дефицит краткосрочной памяти и восстанавливала обучаемость. На подобной модели БА, индуцированной инъекцией олигомерного Аβ25–35 в желудочки мозга, терапевтический эффект трегалозы был даже более заметным, чем при классической активации аутофагии рапамицином, а наибольший результат был получен с помощью комбинированного лечения трегалозой и рапамицином [103].

У трансгенных мышей линии Tg2576, характеризующейся гиперэкспрессией Аβ, трегалоза активировала аутофагию, снижала уровень фосфорилированного тау, тау-клубков и агрегатов Аβ, ингибировала апоптоз нейронов гиппокампа и коры, но не предотвращала усиление астроглиоза [104]. Хорошие результаты были получены на модели таупатии в сочетании с паркинсонизмом (мыши линии РК–/–/TauVWLW), характеризующейся гиперэкспрессией мутантного тау вместе с

делецией гена *PARK2* (белка Parkin) [67]. В этом исследовании 4-месячное лечение мышей трегалозой снизило гибель DA-эргических нейронов в среднем мозге, уровень фосфорилированного тау и количество внутриклеточных включений, ослабило астроглиоз. Позитивный эффект связывали с активацией аутофагии, согласующейся с подавлением накопления тау и астроглиоза. Тем не менее, трегалоза не вызвала восстановления DA-эргических нейритов в стриатуме. У 14-месячных мышей также был получен положительный эффект, заключавшийся в снижении уровня фосфорилированного тау и количества амилоидных бляшек, тем самым улучшались двигательные функции и уменьшалась тревожность [67]. Точно так же на трансгенной модели БА у мышей линии APP/PS1 трегалоза подавляла накопление Аβ в гиппокампе, восстанавливала способность к обучению и когнитивную функцию [105]. Тем не менее, в некоторых исследованиях на трансгенных мышах не найдены ожидаемые эффекты трегалозы по снижению накопления Аβ и значительной активации аутофагии, несмотря на улучшение когнитивных функций [104].

Болезнь Паркинсона. БП свойственны нарушения двигательной активности, выражающиеся в дрожании рук, ног, мышц шеи, нарушениях координации движений, поздней деменции [96, 106]. У людей лишь 5–10% заболеваемости связаны с мутациями различных генов, остальные случаи имеют спорадическую природу. Болезнь вызывается ранним поражением дофамин (DA)-эргических нейронов в черной субстанции (substantia nigra) и полосатом теле (striatum). В нейронах накапливаются аномальные формы белка α-синуклеина с дефектами пространственной структуры. Мутантные белки способны тормозить их собственную деградацию, тогда как избыток интактных белков эффективно расщепляется посредством протеасом и шаперон-опосредованной аутофагии. Болезнь может быть вызвана, например, гиперэкспрессией A53T-мутантного α-синуклеина. Гибель нейронов связывается с массивным внутриклеточным накоплением токсичных форм α-синуклеина, приводящей к агрегации их в тельца Леви, и нейровоспалением с участием глии и воспалительных цитокинов [107]. Нейропротективное действие зависит от удаления α-синуклеина, влияющего на восстановление жизнеспособности и функциональной активности DA-эргических нейронов.

Изучение клеточных моделей БП показало действие трегалозы по снижению уровня быстро агрегирующегося A53T-мутантного α-синуклеина, зависимое как от уровня протеасом [96], так и от активности аутофагии [108, 109]. Цитопротективный эффект трегалозы в клетках PC12, обработанных ротеноном, состоял в активации удаления α-синуклеина и ингибировании чрезмерного

накопления аутофагосом [69]. По-видимому, этот эффект трегалозы можно связать с активацией индуктора лизосомного потока транскрипционного фактора TFEB, способствующего, в конечном счете, удалению аутофагосом.

В исследованиях лаборатории Рубинштайна проверялась возможность усилить позитивное действие трегалозы в клеточных системах за счет комбинации трегалозы с рапамицином, являющимся классическим индуктором mTOR-зависимой аутофагии. Одна трегалоза значительно снижала содержание мутантных белков хантингтина и α -синуклеина, а комбинация с рапамицином оказывала наибольший (аддитивный) эффект [8]; и оба препарата защищали клетки от проапоптозного повреждения митохондрий.

Терапевтический эффект трегалозы был показан на разнообразных моделях БП *in vivo*. Так, повреждение нейронов вызывали длительным введением нейротоксина МФТП, селективно действующего на ДА-эргические нейроны [29]. В этих условиях трегалоза восстанавливала уровень тирозингидроксилазы (маркера жизнеспособности и функциональной активности ДА-эргических нейронов), транспортера ДА DAT и транспорт ДА в черной субстанции и среднем мозге. Она значительно ослабляла воспалительную активацию микроглии, гипертрофию астроцитов и локальное воспаление в целом. Важно, что достигалось снижение повреждения мотонейронов, моторной недостаточности.

В наших исследованиях модели БП у мышей, вызванной введением МФТП, трегалоза активировала аутофагию в нейронах черной субстанции, что способствовало восстановлению ДА-эргических нейронов нигростриарной системы и когнитивной функции, оцениваемой в тесте пассивного избегания (УРПИ) [110].

Обнадёживающие результаты были также получены на модели БП, вызванной 6-гидроксидофамином, у крыс [111]. Лечение модели питьем 3%-го раствора трегалозы улучшало двигательную активность крыс, по-видимому, за счет уменьшения повреждений ДА-эргических нейронов черной субстанции. Трегалоза существенно восстанавливала плотность нейронов черной субстанции, концентрацию ДА и его метаболитов, экспрессию антиоксидантных ферментов. Терапевтический эффект был связан с активацией как неканонического регуляторного пути $p62$ —Keap1—Nrf2, так и аутофагии. Аналогичные результаты получены для модели БП, индуцированной МФТП, при сравнении действия трегалозы, лактулозы или мелибиозы, при этом лучшее действие показано для лечения трегалозой [112].

На модели БП, вызванной ротеноном, трегалоза увеличивала жизнеспособность ДА-эргических нейронов черной субстанции мозга мышей

[113]. Действие трегалозы на различные терапевтические мишени при БП изучали на модели деменции с тельцами Леви, сопровождающейся обильным накоплением в синаптических окончаниях и телах нейронов нерастворимого α -синуклеина [34]. Трегалоза стимулировала аутофагию как в культуре клеток, так и в мозге мышей. Было показано снижение уровня нерастворимого α -синуклеина без влияния на его агрегацию, торможение апоптоза нейронов нигростриатума.

Положительные результаты были получены на трансгенной модели БП у крыс с гиперэкспрессией A53T-мутантного α -синуклеина. Трегалоза вызывала снижение накопления агрегатов α -синуклеина, активацию аутофагии в стриатуме, улучшение метаболизма ДА, снижение гибели ДА-эргических нейронов и ослабление моторных нарушений в поведенческих тестах [114].

Некоторые авторы на основании результатов *in vitro* сомневаются в способности трегалозы активировать удаление белковых агрегатов и индуцировать аутофагию [14, 74]. Между тем, большинство исследований, а главное, результаты исследований на животных свидетельствуют о позитивном терапевтическом действии трегалозы на моделях БП [60, 76, 115].

Болезнь Хантингтона. При БХ наблюдается относительно раннее нарушение моторной и когнитивной активности, сопровождающееся потерей самоориентации, депрессией, развитием деменции [10]. На клеточном уровне происходит выраженное накопление и агрегация токсических поли-глутаминовых (polyQ) пептидов, мутантного хантингтина (mHtt), способных блокировать убиквитин-протеасомную систему. Накопление аномальных белков приводит к образованию амилоидных фибрилл, являющихся маркерами заболевания. Повреждаются в основном нейроны стриатума.

Молекулярным маркером заболевания является белок хантингтин, склонный к накоплению и агрегации. В клеточных системах трегалоза предотвращала агрегацию мутантного хантингтина (mHtt) и α -синуклеина [8], снижала содержания агрегатов mHtt [116] и ингибировала наработку агрегатов поли-убиквитинированных белков, индуцированных эпиксомицином [52]. Терапевтический эффект трегалозы связывают с индукцией аутофагии. Аналогичный результат по влиянию трегалозы на агрегацию белков и терапевтическое действие на головной мозг и печень мышей на трансгенной модели БХ был получен в лаборатории профессора Танака [7]. Терапия трегалозой вызывала улучшение двигательной функции и продлевала жизнь мышей. Воспалительная активация микроглии мозга, возникающая при БХ и других нейродегенеративных заболеваниях и уси-

ливающая повреждение нейронов, подавлялась лечением мышей трегалозой.

Окулофарингеальная мышечная дистрофия (ОФМД). Данное заболевание вызвано избыточной экспрессией полиА-связывающего ядерного белка 1 (PABPN1). Аномально экспрессируемый белок агрегирует в ядрах скелетных мышечных волокон. Трансгенная модель заболевания у мышей воспроизводит болезнь человека и моделирует прогрессирующую мышечную слабость, вызванную накоплением белка в ядрах миоцитов [117]. На сегодняшний день заболевание не поддается эффективному фармакологическому лечению.

Лечение модели ОФМД трегалозой показало, что она способна связывать и стабилизировать аномально свернутые белки и ингибировать образование агрегатов. На клеточных моделях ОФМД трегалоза уменьшала образование агрегатов мутантного белка PABPN1 и его токсичность. На мышцах лечение 2%-м раствором трегалозы с питьем снижало мышечную слабость, подавляло образование агрегатов и уменьшало количество дефектных ядер [118, 119]. Проведенные исследования стали основанием для перехода к клиническим испытаниям [120, 121]. Трегалозу в виде 9% раствора (препарат Cabaletta®) вводили внутривенно в режиме 30 г трегалозы еженедельно в течение 9–16 нед., что было признано безопасным [120]. Лечение с помощью данного препарата в течение 24 нед. улучшало результаты функциональных тестов глотания, мышечной силы и качества жизни [121].

Боковой амиотрофический склероз (БАС). БАС включает повреждение двигательных нейронов из-за накопления аномально свернутой супероксиддисмутазы 1. Отложение aberrантного фермента вероятно связано с ослаблением контроля качества белка [93]. Трегалоза способна снижать накопление аномального фермента в культуре клеток [122] и *in vivo* [123], а также ослаблять моторную недостаточность. В других исследованиях терапевтический эффект трегалозы достигался за счет активации аутофагии, опосредованной фактором транскрипции FOXO1 [52], либо терапевтический эффект связывали с ослаблением негативного действия микроглии на моторные нейроны и защитой митохондрий от повреждения [124]. Активация FOXO1 важна потому, что этот транскрипционный фактор регулирует экспрессию группы генов аутофагии, таких как *Atg8*, *Sqstm1*, *Becn1* и *Atg5* и может вызвать согласованную индукцию компонентов аутофагового ответа [94]. На мутантной модели БАС показана способность трегалозы повышать жизнеспособность нейронов мозга и продлевать срок жизни мутантных мышей [53]. В целом, показана высокая терапевтическая эффективность трегалозы в лечении БАС в эксперименте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания имеют сложную природу, в их патогенез вовлечены помимо нарушений протеостаза различные процессы, которые тесно взаимодействуют и пересекаются, такие как окислительный стресс, нейровоспаление, нарушения митохондриальной функции, ионного гомеостаза клеток, нейротрофической функции, нейрогенеза и пр. Поэтому современной тенденцией при разработке подходов к коррекции нейродегенеративных заболеваний становится формирование многоцелевых комбинаций патогенетически важных воздействий (combination-drugs-multi-targets, CDMT), не вызывающих отрицательных эффектов [125]. Терапевтический потенциал трегалозы обусловлен набором ее биологических активностей, полезных в отношении патогенетических механизмов нейродегенерации (рис. 1). В частности, она обладает шапероноподобной активностью, ослабляющей образование аномально свернутых белков, склонных к агрегации. Например, трегалоза способствует формированию α -сферической структуры А β , что препятствует агрегации этого пептида. Пластичность пространственной структуры трегалозы обусловлена гибкостью α -1-1'-гликозидной связи. По-видимому, эта особенность придает трегалозе способность проявлять шапероно-подобные свойства и отличает ее от таких дисахаридов, как сахароза и раффиноза [46] или лактулоза и мелибиоза [112], которые также могут умеренно усиливать аутофагию, но проявляют ограниченную цитопroteкцию.

Основным механизмом, лежащим в основе цито- и нейропротективных эффектов трегалозы, выступает активация аутофагии, направленная на удаление склонных к агрегации белков на разных стадиях образования агрегатов, а также на сегрегацию надмолекулярного клеточного материала. Эта функция является частью более обширной системы контроля качества белка. Направленное ингибирование аутофагии в значительной степени лишает трегалозу ее нейропротективной активности [126]. Трегалоза запускает “альтернативный” mTOR-независимый путь активации аутофагии, и этот путь, по-видимому, лишен побочных эффектов mTOR-зависимой активации аутофагии, которые известны для рапамицина и его аналогов (т.н. плейотропный эффект) [127].

Трегалоза активирует не только аутофагию как сегрегацию клеточного материала, но и лизосомный поток, предназначенный для последующего расщепления сегрегированного материала. Активация ослабленного лизосомного потока важна при таких заболеваниях как БП, БА, при старении. Восстановление лизосомного потока трегалозой осуществляется посредством регуляторов транскрипции факторов TFEB и FOXO1. При па-

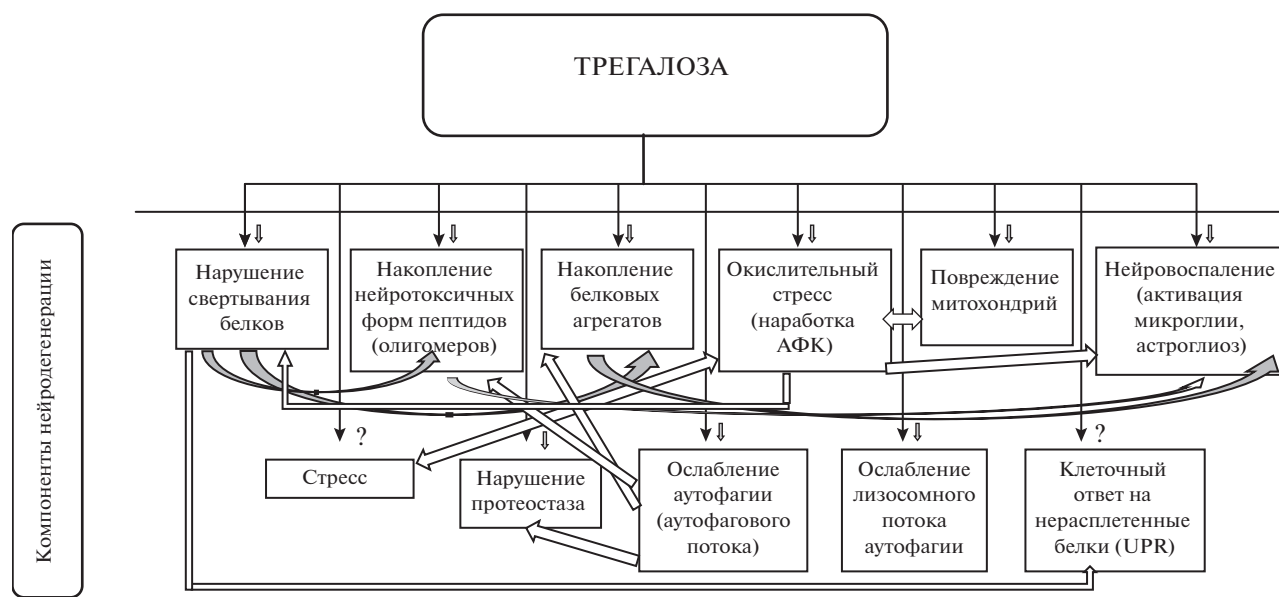


Рис. 1. Терапевтический потенциал трегалозы в отношении патогенетических механизмов нейродегенерации. Примечание: Крупные полые стрелки отображают основные взаимодействия между процессами, вовлеченными в развитие нейродегенерации. Мелкие стрелки, заполненные серым, обозначают ослабление патологического процесса под действием трегалозы.

тологиях, связанных с индукцией окислительного стресса и повреждением митохондрий, например, таких как БП, важной стратегией лечения является восстановление редокс-баланса. Трегалоза индуцирует эндогенную антиоксидантную защиту путем активации регулятора Nrf2, и стимуляции митофагии поврежденных органелл, генерирующих активные формы кислорода. Подавление окислительного стресса трегалозой обычно связано со снижением нейровоспаления, которое также губительно для нейронов. Таким образом, трегалоза оказывает одновременное действие на несколько патогенетически важных молекулярных и клеточных мишеней, и может рассматриваться как многоцелевое терапевтическое средство, что определяет ее эффективность в лечении экспериментальной нейродегенерации.

Несмотря на успехи в лечении экспериментальных моделей заболеваний, испытание трегалозы в клинике проводится недостаточно широко. Позитивные результаты получены в офтальмологии [128], алиментарным применением препарата в отношении артериального старения [129], стеатоза печени [36]. Ряд заболеваний с нейродегенеративной компонентой достаточно успешно лечили внутривенным введением препарата Cabaletta. Хорошие результаты показаны в отношении ОФМД [121], спино-церебральной атаксии 3 (болезни Мачадо–Йозефа) [130], болезни Нимана–Пика С [24]. Ограниченность клинических испытаний трегалозы является следствием, с одной

стороны, недостаточного соответствия воспроизведения болезней на животных с течением заболеваний у человека, а с другой стороны, ограниченной возможностью перенесения терапевтических приемов применения трегалозы с животных на человека, в частности, недостаточной изученностью фармакодинамики препарата при пероральном применении [131]. Так, лечение пациентов трегалозой *per os* не находит широкого применения в клинике, отдается предпочтение внутривенной терапии трегалозой. Тем не менее, активно развиваются исследования, направленные на усиление терапевтических свойств трегалозы при пероральном применении – такие, например, как повышение биодоступности, увеличение ее абсорбции из кишечника и проникновения через клеточные мембраны [132, 133], при одновременном снижении возможного побочного действия [134]. В настоящее время заявлены большие планы в лечении трегалозой различных нейродегенеративных и редких заболеваний парэнтеральным способом (<https://patents.google.com/patent/EP2994145A2/en>; <https://adisinsight.springer.com/drugs/800039496>). Важно, что трансляционный переход к клиническим испытаниям препарата основывается на достигнутых результатах по эффективности трегалозы в отношении экспериментальной нейродегенерации и мультитаргетном действии препарата.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 23-25-00393 (2023–2024 гг.).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vassar R., Zheng H. // *Mol. Neurodegener.* 2014. V. 9. P. 34.
2. Basha F.H., Waseem M., Srinivasan H. // *Cell. Biochem. Funct.* 2021. V. 39. № 5. P. 613–622.
3. Kurtishi A., Rosen B., Patil K.S., Alves G.W., Möller S.G. // *Mol. Neurobiol.* 2019. V. 56. № 5. P. 3676–3689.
4. Leszek J., Barreto G.E., Gąsiorowski K., Koutsouraki E., Ávila-Rodrigues M., Aliev G. // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2016. V. 15. № 3. P. 329–336.
5. Kwon H.S., Koh S.H. // *Transl. Neurodegener.* 2020. V. 9. № 1. P. 42.
6. Corti O., Blomgren K., Poletti A., Beart P.M. // *J. Neurochem.* 2020. V. 154. № 4. P. 354–371.
7. Tanaka M., Machida Y., Niu S., Ikeda T., Jana N.R., Doi H., Kurosawa M., Nekooki M., Nukina N. // *Nat. Med.* 2004. V. 10. № 2. P. 148–154.
8. Sarkar S., Davies J.E., Huang Z., Tunnacliffe A., Rubinsztein D.C. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 8. P. 5641–5652.
9. Rodríguez-Navarro J.A., Rodríguez L., Casarejos M.J., Solano R.M., Gómez A., Perucho J., Cuervo A.M., García de Yébenes J., Mena M.A. // *Neurobiol. Dis.* 2010. V. 39. № 3. P. 423–438.
10. Hosseinpour-Moghaddam K., Caraglia M., Sahebkar A. // *J. Cell Physiol.* 2018. V. 233. № 9. P. 6524–6543.
11. Thellung S., Corsaro A., Nizzari M., Barbieri F., Florio T. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 4. pii: E901.
12. Rubinsztein D.C., Bento C.F., Deretic V. // *J. Exp. Med.* 2015. V. 212. № 7. P. 979–990.
13. Byun S., Lee E., Lee K.W. // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 9. pii: E1959.
14. Lee H., Yoon Y.S., Lee S.J. // *Cell Death Dis.* 2018. V. 9. № 7. P. 712–720.
15. Liu M., Zhang M., Ye H., Lin S., Yang Y., Wang L., Jones G., Trang H. // *Food Chem.* 2013. V. 136. № 2. P. 485–490.
16. Stewart S., He X. // *Langmuir.* 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b02015>
17. Arguelles J.C. // *J. Mol. Evol.* 2014. V. 79. P. 111–116.
18. Martano G., Gerosa L., Prada I., Garrone G., Krogh V., Verderio C., Passafaro M. // *ACS Chem. Neurosci.* 2017. V. 8. P. 1865–1872.
19. van Elburg R.M., Uil J.J., Kokke F.T., Mulder A.M., van de Broek W.G., Mulder C.J., Heymans H.S. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995. V. 20. № 2. P. 184–188.
20. Kamiya T., Hirata K., Matsumoto S., Arai C., Yoshizane C., Kyono F., Ariyasu T., Hanaya T., Arai S., Okura T., Yamamoto K., Ikeda M., Kurimoto M. // *Nutr. Res.* 2004. V. 24. № 2. P. 185–196.
21. Howson P.A., Johnston T.H., Ravenscroft P., Hill M.P., Su J., Brochie J.M., Koprich J.B. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2019. V. 369. № 3. P. 364–374.
22. Di Rienzi S.C., Britton R.A. // *Adv. Nutr.* 2020. V. 11. № 3. P. 616–629.
23. Sahebkar A., Hatamipour M., Tabatabaei S.A. // *J. Cell Biochem.* 2019. V. 120. № 6. P. 9455–9459.
24. Mobini M., Radbakhsh S., Kubaski F., Eshraghi P., Vakili S., Vakili R., Khalili M., Varesvazirian M., Jami-alahmadi T., Alamdaran S.A., Sayedi S.J., Rajabi O., Emami S.A., Reiner Ž., Sebkar A. // *J. Clin. Med.* 2022. V. 11. № 1. P. 247.
25. Felice V.D., Quigley E.M., Sullivan A.M., O’Keeffe G.W., O’Mahony S.M. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. V. 27. P. 1–8.
26. Macias-Ceja D.C., Cosín-Roger J., Ortiz-Masiá D., Salvador P., Hernández C., Esplugues J.V., Calatayud S., Barrachina M.D. // *Br. J. Pharmacol.* 2017. V. 174. № 15. P. 2501–2511.
27. Arai C., Arai N., Arai S., Yoshizane C., Miyata S., Mizote A., Suyama A., Endo S., Ariyasu T., Mitsuzumi H., Ushio S. // *Nutr. Metabol.* 2019. V. 16. P. 45.
28. Kaushik J.K., Bhat R. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 28. P. 26458–26465.
29. Sarkar S., Chigurupati S., Raymick J., Mann D., Bowyer J.F., Schmitt T., Beger R.D., Hanig J.P., Schmued L.C., Paule M.G. // *Neurotoxicology.* 2014. V. 44. P. 250–262.
30. Liu R., Barkhordarian H., Emadi S., Park C.B., Sierks M.R. // *Neurobiol. Dis.* 2005. V. 20. P. 74–81.
31. Khan S.H., Kumar R. // *Pathol. Res. Pract.* 2017. V. 213. № 6. P. 643–648.
32. Lins R.D., Pereira C.S., Hünenberger P.H. // *Proteins.* 2004. V. 55. № 1. P. 177–186.
33. Casarejos M.J., Perucho J., Lopez-Sendon J.L., Garcia de Yébenes J., Bettencourt C., Gomez A., Ruiz C., Heutink P., Rizzu P., Mena M.A. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 9. P. e106931.
34. Tanji K., Miki Y., Maruyama A., Mimura J., Matsumiya T., Mori F., Imaizumi T., Itoh K., Wakabayashi K. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. V. 465. № 4. P. 746–752.
35. Chaudhary R.K., Kardani J., Singh K., Banerjee R., Roy I. // *Neuromolecular Med.* 2014. V. 16. № 2. P. 280–291.
36. 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. // *Sci. Signal.* 2016. V. 9. № 416. P. ra21.
37. 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. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 38586.
38. Mardones P., Rubinsztein D.C., Hetz C. // *Sci. Signal.* 2016. V. 9. № 416. P. fs2.
39. Egan D., Kim J., Shaw R.J., Guan K.L. // *Autophagy.* 2011. V. 7. № 6. P. 643–644.
40. Roach P.J. // *Mol. Cell. Biol.* 2011. V. 31. № 15. P. 3082–3084.

41. Narita H., Tanji K., Miki Y., Mori F., Wakabayashi K. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019. V. 514. № 3. P. 672–677.
42. Benito-Cuesta I., Ordonez-Gutierrez L., Wandosell F. // *Metabolites*. 2021. V. 11. № 7. P. 421.
43. Chen M., Huang N., Liu J., Huang J., Shi J., Jin F. // *Behav. Brain Res.* 2021. V. 400. P. 113043.
44. Huang J., Wang X., Zhu Y., Li Z., Zhu Y.T., Wu J.C., Qin Z.H., Xiang M., Lin F. // *Neurosci. Ther.* 2019. V. 25. № 6. P. 796–807.
45. Djajadikerta A., Keshri S., Pavel M., Prestil R., Ryan L., Rubinsztein D.C. // *J. Mol. Biol.* 2020. V. 432. № 8. P. 2799–2821.
46. Chen X., Li M., Li L., Xu S., Huang D., Ju M., Huang J., Chen K., Gu H. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 28423.
47. Jang M., Park R., Kim H., Namkoong S., Jo D., Huh Y.H., Jang I.S., Lee J.I., Park J. // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 12637.
48. Xu C., Chen X., Sheng W.B., Yang P. // *Reprod. Toxicol.* 2019. V. 85. P. 51–58.
49. Kara N.Z., Tokar L., Agam G., Anderson G.W., Belmaker R.H., Einat H. // *Psychopharmacology*. 2013. V. 229. № 2. P. 367–375.
50. Sciarretta S., Yee D., Nagarajan N., Bianchi F., Saito T., Valenti V., Tong M., Del Re D.P., Vecchione C., Schirone L., Forte M., Rubattu S., Shirakabe A., Boppana V.S., Volpe M., Frati G., Zhai P., Sadoshima J. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. V. 71. № 18. P. 1999–2010.
51. Wang Q., Ren J. // *Pharmacol. Res.* 2016. V. 111. P. 357–373.
52. Casarejos M.J., Solano R.M., Gomez A., Perucho J., de Yebenes J.G., Mena M.A. // *Neurochem. Int.* 2011. V. 58. № 4. P. 512–520.
53. Castillo K., Nassif M., Valenzuela V., Rojas F., Matus S., Mercado G., Court F.A., van Zundert B., Hetz C. // *Autophagy*. 2013. V. 9. № 9. P. 1308–1320.
54. Abokyi S., Shan S.W., To C.H., Chan H.H., Tse D.Y. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020. V. 2020. P. 5296341.
55. Lamark T., Svenning S., Johansen T. // *Essays Biochem.* 2017. V. 61. № 6. P. 609–624.
56. Yoon Y.S., Cho E.D., Jung Ahn W., Won Lee K., Lee S.J., Lee H.J. // *Cell Death Dis.* 2017. V. 8. № 10. P. e3091.
57. Tien N.T., Karaca I., Tamboli I.Y., Walter J. // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. № 20. P. 10528–10540.
58. Lan D.M., Liu F.T., Zhao J., Chen Y., Wu J.J., Ding Z.T., Yue Z.Y., Ren H.M., Jiang Y.P., Wang J. // *Neurochem. Res.* 2012. V. 37. № 9. P. 2025–2032.
59. Redmann M., Wani W.Y., Volpicelli-Daley L., Darley-Usmar V., Zhang J. // *Redox Biol.* 2017. V. 11. P. 429–437.
60. Mizunoe Y., Kobayashi M., Sudo Y., Watanabe S., Yasukawa H., Natori D., Hoshino A., Negishi A., Okita N., Komatsu M., Higami Y. // *Redox Biol.* 2018. V. 15. P. 115–124.
61. Khalifeh M., Barreto G.E., Sahebkar A. // *Br. J. Pharmacol.* 2019. V. 176. № 9. P. 1173–1189.
62. Pierzynowska K., Gaffke L., Cyske Z., Puchalski M., Rintz E., Bartkowski M., Osiadly M., Pierzynowski M., Mantej J., Piotrowska E., Węgrzyn G. // *Metab. Brain Dis.* 2018. V. 33. № 4. P. 989–1008.
63. Tamargo-Gomez I., Marino G. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 12. P. 3812.
64. Di Nardo A., Wertz M.H., Kwiatkowski E., Tsai P.T., Leech J.D., Greene-Colozzi E., Goto J., Dilsiz P., Talos D.M., Clish C.B., Kwiatkowski D.J., Sahin M. // *Hum. Mol. Genet.* 2014. V. 23. № 14. P. 3865–3874.
65. Zimmerman M.A., Biggers C.D., Li P.A. // *BMC Neurol.* 2018. V. 19. № 1. P. 82.
66. Sarkar S. // *Biochem. Soc. Trans.* 2013. V. 41. № 5. P. 1103–1130.
67. Casarejos M.J., Perucho J., Gomez A., Munoz M.P., Fernandez-Esteviz M., Sagredo O., Fernandez Ruiz J., Guzman M., de Yebenes J.G., Mena M.A. // *J. Alzheimers Dis.* 2013. V. 35. № 3. P. 525–539.
68. Rodriguez-Navarro J.A., Rodriguez L., Casarejos M.J., Solano R.M., Gomez A., Perucho J., Cuervo A.M., Garcia de Yebenes J., Mena M.A. // *Neurobiol. Dis.* 2010. V. 39. № 3. P. 423–438.
69. Schaeffer V., Lavenir I., Ozcelik S., Tolnay M., Winkler D.T., Goedert M. // *Brain*. 2012. V. 135. Pt. 7. P. 2169–2177.
70. Wu F., Xu H.D., Guan J.J., Hou Y.S., Gu J.H., Zhen X.C., Qin Z.H. // *Neuroscience*. 2015. V. 284. P. 900–911.
71. Jing M.J., Liu K., Liu C., Yan D.Y., Ma Z., Wang C., Deng Y., Liu W., Xu B. // *Environ. Toxicol.* 2020. V. 35. № 1. P. 55–65.
72. Liu Y., Wang J., Hsiung G.R., Song W. // *Mol. Neurobiol.* 2020. V. 57. № 7. P. 3150–3157.
73. Aguib Y., Heiseke A., Gilch S., Riemer C., Baier M., Schatzl H.M., Ertmer A. // *Autophagy*. 2009. V. 5. № 3. P. 361–369.
74. Beranger F., Crozet C., Goldsborough A., Lehmann S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. V. 374. № 1. P. 44–48.
75. Settembre C., Di Malta C., Polito V.A., Garcia Arencibia M., Vetrini F., Erdin S., Erdin S.U., Huynh T., Medina D., Colella P., Sardiello M., Rubinsztein D.C., Ballabio A. // *Science*. 2011. V. 332. № 6036. P. 1429–1433.
76. Rusmini P., Cortese K., Crippa V., Cristofani R., Cicardi M.E., Ferrari V., Vezzoli G., Tedesco B., Meroni M., Messi E., Piccolella M., Galbiati M., Garre M., Morelli E., Vaccari T., Poletti A. // *Autophagy*. 2019. V. 15. № 4. P. 631–651.
77. Palmieri M., Pal R., Nelvagal H.R., Lofli P., Stinnett G.R., Seymour M.L., Chaudhury A., Bajaj L., Bondar V.V., Bremner L., Saleem U., Tse D.Y., Sanagasetti D., Wu S.M., Neilson J.R., Pereira F.A., Pautler R.G., Rodney G.G., Cooper J.D., Sardiello M. // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 14338.
78. Cortes C.J., La Spada A.R. // *Neurobiol. Dis.* 2019. V. 122. P. 83–93.
79. Gu Z., Cao H., Zuo C., Huang Y., Miao J., Song Y., Yang Y., Zhu L., Wang F. // *Neurobiol. Dis.* 2022. V. 173. P. 105855.
80. Lu J., Wu M., Yue Z. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020. V. 1207. P. 21–51.
81. Di Malta C., Cinque L., Settembre C. // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2019. V. 7. P. 114.
82. Benaroudj N., Lee D.H., Goldberg A.L. // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 26. P. 24261–24267.

83. Beranger F., Crozet C., Goldsborough A., Lehmann S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. V. 374. № 1. P. 44–48.
84. Gao Z., Wang H., Zhang B., Wu X., Zhang Y., Ge P., Chi G., Liang J. // *Int. J. Med. Sci.* 2018. V. 15. № 10. P. 1014–1024.
85. Darabi S., Noori-Zadeh A., Abbaszadeh H.A., Rajaei F., Bakhtiyari S. // *Iran. J. Pharm. Res.* 2019. V. 18. № 3. P. 1419–1428.
86. Tang Q., Zheng G., Feng Z., Chen Y., Lou Y., Wang C., Zhang X., Zhang Y., Xu H., Shang P., Liu H. // *Cell. Death Dis.* 2017. V. 8. № 10. P. e3081.
87. Liu K., Jing M.J., Liu C., Yan D.Y., Ma Z., Wang C., Deng Y., Liu W., Xu B. // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2019. V. 25. № 6. P. 536–547.
88. Minutoli L., Altavilla D., Bitto A., Polito F., Bellocchio E., Lagana G., Fiumara T., Magazu S., Migliardo F., Venuti F.S., Squadrito F. // *Eur. J. Pharmacol.* 2008. V. 589. № 1–3. P. 272–280.
89. Echigo R., Shimohata N., Karatsu K., Yano F., Kaya-suga-Kariya Y., Fujisawa A., Ohto T., Kita Y., Nakamura M., Suzuki S., Mochizuki M., Shimizu T., Chung U.I., Sasaki N. // *J. Transl. Med.* 2012. V. 10. P. 80.
90. He Q., Wang Y., Lin W., Zhang Q., Zhao J., Liu F.T., Tang Y.L., Xiao B.G., Wang J. // *Neurotox. Res.* 2014. V. 26. № 4. P. 430–439.
91. Bussi C., Peralta Ramos J.M., Arroyo D.S., Gaviglio E.A., Gallea J.I., Wang J.M., Celej M.S., Iribarren P. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. P. 43153.
92. Nakahira K., Haspel J.A., Rathinam V.A., Lee S.J., Dolinay T., Lam H.C., Englert J.A., Rabinovitch M., Cernadas M., Kim H.P., Fitzgerald K.A., Ryter S.W., Choi A.M. // *Nat. Immunol.* 2011. V. 12. № 3. P. 222–230.
93. Li Y., Luo Y., Luo T., Lu B., Wang C., Zhang Y., Piao M., Feng C., Ge P. // *Mol. Neurobiol.* 2017. V. 54. № 9. P. 6857–6869.
94. Uddin M.S., Mamun A.A., Labu Z.K., Hidalgo-Lanussa O., Barreto G.E., Ashraf G.M. // *J. Cell Physiol.* 2019. V. 234. № 6. P. 8094–8112.
95. Lee J.H., Cheon Y.H., Woo R.S., Song D.Y., Moon C., Baik T.K. // *Anat. Cell Biol.* 2012. V. 45. № 1. P. 26–37.
96. Khan S.H., Kumar R. // *Pathol. Res. Pract.* 2017. V. 213. № 6. P. 643–648.
97. Tien N.T., Karaca I., Tamboli I.Y., Walter J. // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. № 20. P. 10528–10540.
98. Kruger U., Wang Y., Kumar S., Mandelkow E.M. // *Neurobiol. Aging.* 2012. V. 33. № 10. P. 2291–2305.
99. Schaeffer V., Lavenir I., Ozcelik S., Tolnay M., Winkler D.T., Goedert M. // *Brain.* 2012. V. 135. Pt. 7. P. 2169–2177.
100. Ittner L.M., Ke Y.D., Delerue F., Bi M., Gladbach A., van Eersel J., Wolfing H., Chieng B.C., Christie M.J., Napier I.A., Eckert A., Staufenbiel M., Hardeman E., Gotz J. // *Cell.* 2010. V. 142. № 3. P. 387–397.
101. Peruchio J., Casarejos M.J., Gomez A., Solano R.M., de Yebenes J.G., Mena M.A. // *Curr. Alzheimer Res.* 2012. V. 9. № 3. P. 334–343.
102. Lee Y.S., Lai D.M., Huang H.J., Lee-Chen G.J., Chang C.H., Hsieh-Li H.M., Lee G.C. // *J. Agric. Food Chem.* 2021. V. 69. № 8. P. 2422–2437.
103. Pupyshchev 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., Ams-tislavskaya T.G., Tikhonova M.A. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2022. V. 217. P. 173406.
104. Portbury S.D., Hare D.J., Sgambelloni C., Perronnes K., Portbury A.J., Finkelstein D.I., Adlard P.A. // *J. Alzheimer's Dis.* 2017. V. 60. № 2. P. 549–560.
105. Du J., Liang Y., Xu F., Sun B., Wang Z. // *J. Pharm. Pharmacol.* 2013. V. 65. № 12. P. 1753–1756.
106. Raza C., Anjum R., Shakeel N.U.A. // *Life Sci.* 2019. V. 226. P. 77–90.
107. Glass C.K., Saijo K., Winner B., Marchetto M.C., Gage F.H. // *Cell.* 2010. V. 140. № 6. P. 918–934.
108. Lan D.M., Liu F.T., Zhao J., Chen Y., Wu J.J., Ding Z.T., Yue Z.Y., Ren H.M., Jiang Y.P., Wang J. // *Neurochem. Res.* 2012. V. 37. P. 2025–2032.
109. Zhao J., Zhi X., Pan L., Zhou P. // *Molecules.* 2017. V. 22. № 8. P. pii: E1293.
110. Pupyshchev A.B., Tikhonova M.A., Akopyan A.A., Tenditnik M.V., Dubrovina N.I., Korolenko T.A. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2019. V. 177. P. 1–11.
111. Darabi S., Noori-Zadeh A., Abbaszadeh H.A., Rajaei F., Bakhtiyari S. // *Iran. J. Pharm. Res.* 2019. V. 18. № 3. P. 1419–1428.
112. Lin C.H., Wei P.C., Chen C.M., Huang Y.T., Lin J.L., Lo Y.S., Lin J.L., Lin C.Y., Wu Y.R., Chang K.H., Lee-Chen G.J. // *Front. Aging Neurosci.* 2020. V. 12. P. 226.
113. Wu F., Xu H.D., Guan J.J., Hou Y.S., Gu J.H., Zhen X.C., Qin Z.H. // *Neuroscience.* 2015. V. 284. P. 900–911.
114. He Q., Koprach J.B., Wang Y., Yu W.B., Xiao B.G., Brochie J.M., Wang J. // *Mol. Neurobiol.* 2016. V. 53. № 4. P. 2258–2268.
115. Moors T.E., Hoozemans J.J., Ingrassia A., Beccari T., Parnetti L., Chartier-Harlin M.C., van de Berg W.D. // *Mol. Neurodegener.* 2017. V. 12. № 1. P. 11.
116. Peruchio J., Gomez A., Munoz M.P., de Yebenes J.G., Mena M.A., Casarejos M.J. // *Mol. Cell. Neurosci.* 2016. V. 74. P. 128–145.
117. Yamashita S. // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. № 7. P. 1375.
118. Davies J.E., Berger Z., Rubinshtein D.C. // *J. Biochem. Cell Biol.* 2006. V. 38. № 9. P. 1457–1462.
119. Davies J.E., Sarkar S., Rubinshtein D.C. // *Hum. Mol. Genet.* 2006. V. 15. № 1. P. 23–31.
120. Argov Z., Vornovitsky H., Blumen S., Caraco Y. // *Neurology.* 2015. V. 84 (Suppl 14). P. 7.068.
121. Argov Z., Gliko-Kabir I., Brais B., Caraco Y., Megiddo D. // *Neurology.* 2016. V. 86 (Suppl 16). P. S28.004.
122. Gomes C., Escrevente C., Costa J. // *Neurosci. Lett.* 2010. V. 475. № 3. P. 145–149.
123. Li Y., Guo Y., Wang X., Yu X., Duan W., Hong K., Wang J., Han H., Li C. // *Neuroscience.* 2015. V. 298. P. 12–25.
124. Zhang X., Chen S., Song L., Tang Y., Shen Y., Jia L., Le W. // *Autophagy.* 2014. V. 10. № 4. P. 588–602.
125. Sahoo A.K., Dandapat J., Dash U.C., Kanhar S. // *J. Ethnopharmacol.* 2018. V. 215. P. 42–73.

126. Halbe L., Rami A. // *Curr. Neurovasc. Res.* 2019. V. 16. № 1. P. 3–11.
127. Schmeisser K., Parker J.A. // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2019. V. 7. P. 192.
128. Cejka C., Kubinova S., Cejkova J. // *Histol. Histo-pathol.* 2019. V. 34. № 6. P. 611–618.
129. Kaplon R.E., Hill S.D., Bispham N.Z., Santos-Parker J.R., Nowlan M.J., Snyder L.L., Chonchol M., LaRocca T.J., McQueen M.B., Seals D.R. // *Aging.* 2016. V. 8. № 6. P. 1167–1183.
130. Noorasyikin M.A., Azizan E.A., Teh P.C., Farah Waheeda T., Siti Hajar M.D., Long K.C., Norlinah M.I. // *Park. Relat. Disord.* 2020. V. 70. P. 42–44.
131. Yap K.H., Azmin S., Makpol S., Damanhuri H.A., Mustapha M., Hamzah J.C., Ibrahim N.M. // *Neural Regen. Res.* 2023. V. 18. № 6. P. 1179–1185.
132. Assoni G., Frapporti G., Colombo E., Gornati D., Perez-Carrion M.D., Polito L., Seneci P., Piccoli G., Arosio D. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. V. 40. P. 127929.
133. Frapporti G., Colombo E., Ahmed H., Assoni G., Polito L., Randazzo P., Arosio D., Seneci P., Piccoli G. // *Pharmaceutics.* 2022. V. 14. № 4. P. 862.
134. Zhang Y., Shaikh N., Ferey J.L., Wankhade U.D., Chintapalli S.V., Higgins C.B., Crowley J.R., Heitmeier M.R., Stothard A.I., Mihi B., Good M., Higashiyama T., Swarts B.M., Hruz P.W., Shankar K., Tarr P.I., DeBosch B.J. // *Gastroenterology.* 2020. V. 158. № 5. P. 1402–1416.

Multiple Mechanisms of the Therapeutic Effect of Trehalose in Inhibition of Experimental Neurodegeneration

A. B. Pupyshev^a, T. A. Korolenko^a, and M. A. Tikhonova^a

^a*Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia*

The search for effective treatment for neurodegeneration implies attacking the multiple mechanisms of this pathology. Such properties were found in disaccharide trehalose, which shows therapeutic effects in models of many diseases and has been approved by the FDA for use in humans. Trehalose consists of two glucose residues bonded together by a flexible α -1-1'-glycosidic bond, giving it chaperone-like activity. Due to this, it prevents abnormal folding of aberrant proteins and has the properties of a cryo- and bioprotector. However, the main therapeutic effect is determined by the induction of mTOR-independent autophagy mediated by AMPK kinase as the main target. The result is a weakening of the accumulation of cytotoxic proteins and factors and an increase in cell viability. Autophagy activation depends on trehalose-induced lysosome and autophagosome biogenesis through activation of transcription factors TFEB and FOXO1. Trehalose has an anti-inflammatory effect closely related to the inhibition of oxidative stress. Trehalose-induced enhancement of endogenous antioxidant defense involves the regulator Nrf2. The review considers the neuroprotective effects of trehalose in models of major neurodegenerative diseases such as Parkinson's, Alzheimer's, Huntington's and others. Overall, trehalose shows high therapeutic potential in the treatment of experimental neurodegeneration and thus stimulating the study of its clinical application.

Keywords: neurodegeneration, neuroprotection, α -synuclein, amyloid- β , tau, trehalose, autophagy, mTOR-independent, GLUT8, AMPK, TFEB, Nrf2, neuroinflammation, oxidative stress, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, oculopharyngeal muscular dystrophy