

7. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas / A.Paffoni [et al.] // J. Clin Endocrinol Metab.- 2013.- Vol. 98.-№8. – P.1374–1378.

ВЛИЯНИЕ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Лагунова А.В., Наумов А.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Низкоуглеводная диета, физическая активность, голодание стимулируют кетогенез. Кетоновые тела, в частности β -гидроксибутират (β ОНВ), эндогенно синтезируемый в печени, действует плеiotропно (т.е. одновременно влияет на разные процессы, происходящие в организме) как промежуточный продукт метаболизма, сигнальная молекула и эпигенетический модификатор [1]. Известно, что состояние эндотелия и сердечно-сосудистой системы, во многом зависит от метаболических процессов в организме. При сердечно-сосудистых заболеваниях, атеросклерозе, микро- и макрососудистых осложнениях сахарного диабета наблюдается нарушения их функционирования. Установлено, что при низкой концентрации эндогенно продуцируемых кетоновых тел употребление кетогенной диеты или добавок кетоновых тел может оказаться полезным для улучшения функции эндотелия и, следовательно, профилактики патологий, при которых происходит его повреждение [8]. Согласно данным последних исследований, β -гидроксибутират участвует в замедлении клеточного старения, в процессах почечного воспаления, в развитии артериальной гипертензии, индуцирует посттрансляционную модификацию гистонов (гидроксибутированием и ацетилированием), что служит основным эпигенетическим механизмом влияния β -гидроксибутирата на процессы воспаления и объясняет положительное влияние кетоновых тел на течение онкологических, неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Роль β -гидроксибутирата при сердечной недостаточности

Основными энергетическими источниками для кардиомиоцитов являются жирные кислоты и глюкоза. В норме сердце использует также: кетоновые тела, аминокислоты, лактат - что зависит от их доступности для выработки АТФ. Патологические стрессовые нагрузки сердечно-сосудистой системы, включая гипертензию, артериовенозное шунтирование и ишемию ткани, приводят к снижению окисления жирных кислот, что частично компенсируется повышенным гликолизом, кетолизом и другими типами окисления.

Исследования показывают, что повышенный метаболизм кетоновых тел является признаком сердечно-сосудистой недостаточности: у пациентов отмечается повышение активности а) митохондриальной

β-гидроксибутиратдегидрогеназы (BDH1) - фермента, катализирующего НАД-зависимое превращение ацетоацетата и βОНВ, б) *сукцинил-КоА трансферазы (SCOT)* - митохондриального фермента, катализирующего обратимую реакцию сукцинил-КоА + ацетоацетат ↔ сукцинат + ацетоацетил-КоА [1]. Полученные субстраты используются в реакциях окислительного фосфорилирования для выработки энергии, что может быть адаптивной реакцией уменьшения тяжести сердечной недостаточности, т.к. внутривенная инфузия кетоновых тел улучшает сердечную функцию у пациентов с сердечной недостаточностью.

Роль β-гидроксибутирата в клеточном старении

Клеточное старение - процесс, который потенцирует различные стрессовые нагрузки, приводит к необратимому прекращению роста клеток, которые, накапливаясь, участвуют в развитии различных возрастных заболеваний в том числе сердечно-сосудистых патологий.

Установлено, что β-гидроксибутират взаимодействует с *гетерогенными ядерными рибонуклеопротеинами A2/B* [2], которые в свою очередь связываются и осуществляют процессинг пре-мРНК в ядре. Комплекс β-гидроксибутирата с пре-мРНК стабилизирует *октамер-связывающий фактор транскрипции 4 (Oct4)*, важнейший активатор самообновления недифференцированных эмбриональных стволовых клеток. Кроме того, происходит активация маркеров клеточного покоя (АМФК, p27, Lamin B1) и ингибирование маркеров старения: *γH2AX* (фосфорилированной по серину¹³⁹ формы гистоновых белков H2AX, участвующих в репарации ДНК); *секреторный фенотип стареющих клеток (SASP)*, который предусматривает избыточную секрецию провоспалительных цитокинов, иммуномодуляторов, факторов роста и протеаз [5]. Это лежит в основе механизма замедления старения клеток сосудов и снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии.

β-гидроксибутират также подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1a, активируемых H₂O₂, и способствует увеличению фаз G0/G1 клеточного цикла. Эти два механизма предотвращают преждевременное старение, вызванное окислительным стрессом [5].

Роль β-гидроксибутирата в лечении артериальной гипертензии

При артериальной гипертензии развитие воспалительных процессов, индуцируемых почечной NLRP3-инфламмасомой, нарушает функцию почек. Почечная NLRP3-инфламماسома представляет собой комплекс белков, включающий непосредственно *NLRP3* - цитоплазматический клеточный рецептор (играет важную роль во врождённом иммунитете и относится к «образ-распознающим рецепторам»); *апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок (ASC)* – ключевой белок активации инфламмасом; фермент апоптоза *каспаза-1 (Casp-1)*. Этот комплекс индуцирует расщепление и активацию провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-18 и провоцирует развитие воспаления. Однако введение в рацион предшественника β-гидроксибутирата (1,3-бутандиола)

подавляет воспалительный процесс в почках: снижает экспрессию NLRP3, Casp1, Il1b и Il18 и уровень *липокалина-2* (маркера почечного воспаления, связывающего железо) [6].

Кроме того, установлено, что дополнительное введение 1,3-бутандиола способно снижать признаки гипертонии, включая систолическое, диастолическое давление [7], [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013. Vol. 304. P. 363-374.
2. Choi, H.S., et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 regulates the self-renewal and pluripotency of human embryonic stem cells via the control of the G1/S transition // *Stem Cells*. 2013. Vol. 31. P. 2647–2658.
3. Newman, J.C., Verdin, E. b-hydroxybutyrate: much more than a metabolite // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol.106, P.173–181.
4. Chakraborty S, Galla S, Cheng X, et al. Salt-responsive metabolite, b-hydroxybutyrate, attenuates hypertension // *Cell Reports*. 2018. Vol. 25. P. 677–689.
5. Han YM, Bedarida T, Ding Y, et al. b-Hydroxybutyrate Prevents Vascular Senescence through hnRNP A1-Mediated Upregulation of Oct4 // *Molecular Cell*. 2018. Vol. 71. P. 1-15.
6. Place DE, Kanneganti TD. Fueling Ketone Metabolism Quenches Salt-Induced Hypertension // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 30(3). P. 145-146.
7. Chakraborty S, Galla S, Cheng X, et al. Salt-responsive metabolite, b-hydroxybutyrate, attenuates hypertension // *Cell Reports*. 2019. Vol. 35. P. 677–689.
8. Nasser S, Vialichka V, Biesiekierska M, et al. Effects of ketogenic diet and ketone bodies on the cardiovascular system: Concentration matters // *World J Diabetes*. 2020. Vol. 11(12). P. 584-595.
9. Dabek A., et al. Modulation of Cellular Biochemistry, Epigenetics and Metabolomics by Ketone Bodies. Implications of the Ketogenic Diet in the Physiology of the Organism and Pathological States // *Nutrients*. 2020. Vol. 12(3). P. 788.

ГРЕЛИН ГРУДНОГО МОЛОКА

Лебедева Е.Н., Мачнева И.В., Афолина С.Н., Карнаухова И.В.
УО «Оренбургский государственный медицинский университет»,
г. Оренбург, Россия

Женское молоко является особым объектом исследования, поскольку дает возможность оценить обеспеченность организма ребенка раннего