

# Применение экзогенных кетонов для терапии сердечной недостаточности

Ю.О. Аксенова<sup>1</sup>, Ю.Ф. Осмоловская<sup>1</sup>, И.В. Жиров<sup>✉1,2</sup>, А.Г. Бениашвили<sup>3</sup>, М.А. Морозова<sup>3</sup>, С.Н. Терещенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

## Аннотация

Сердечная недостаточность имеет важное клиническое и экономическое значение и остается серьезной проблемой для здравоохранения в мире. Несмотря на существующие подходы к лечению, уровень заболеваемости и смертности у данных пациентов остается высоким. Прогрессирование сердечной недостаточности сопровождается увеличением метаболизма кетоновых тел. Применение экзогенных кетонов может стать новым терапевтическим подходом к повышению эффективности работы сердца, уменьшению дефицита энергии и улучшению сердечной функции у пациентов с сердечной недостаточностью. В обзоре представлены имеющиеся данные о метаболизме кетоновых тел у пациентов с сердечной недостаточностью, доклинические и клинические исследования, демонстрирующие положительные эффекты терапии экзогенными кетонами в исследованиях на животных моделях и людях с сердечной недостаточностью, описаны потенциальные плюсы и минусы использования этого терапевтического подхода.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, метаболизм, кетоны, кетоновые тела, β-гидроксибутират

**Для цитирования:** Аксенова Ю.О., Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Бениашвили А.Г., Морозова М.А., Терещенко С.Н. Применение экзогенных кетонов для терапии сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2023;25(1):46–51. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202174

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

## Exogenous ketone therapy for heart failure: A review

Yulia O. Aksenova<sup>1</sup>, Yulia F. Osmolovskaya<sup>1</sup>, Igor V. Zhironov<sup>✉1,2</sup>, Allan G. Beniashvili<sup>3</sup>, Margarita A. Morozova<sup>3</sup>, Sergey N. Tereshchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Mental Health Science Center, Moscow, Russia

## Abstract

Heart failure is of major clinical and economic importance and remains a major public health problem worldwide. Despite existing treatment approaches, morbidity and mortality in these patients remains high. The progression of heart failure is accompanied by an increase in the metabolism of ketone bodies. The use of exogenous ketones may become a new therapeutic approach to increase cardiac efficiency, reduce energy deficit and improve cardiac function in patients with heart failure. The review presents the available data on ketone body metabolism in patients with heart failure, preclinical and clinical studies demonstrating the beneficial effects of exogenous ketone therapy in animal models and human studies with heart failure, and describes the potential pros and cons of using this therapeutic approach.

**Keywords:** heart failure, metabolism, ketones, ketone bodies, β-hydroxybutyrate

**For citation:** Aksenova YuO, Osmolovskaya YuF, Zhironov IV, Beniashvili AG, Morozova MA, Tereshchenko SN. Exogenous ketone therapy for heart failure: A review. Consilium Medicum. 2023;25(1):46–51. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202174

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

**Аксенова Юлия Олеговна** – врач-ординатор отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: bonisana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6546-2535

**Осмоловская Юлия Фаильевна** – зав. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-7827-2618

**Бениашвили Аллан Герович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. фармакологии ФГБНУ НЦПЗ. ORCID: 0000-0002-5149-3760

**Морозова Маргарита Алексеевна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ. ORCID: 0000-0002-7847-2716

**Терещенко Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-9234-6129

✉ **Igor V. Zhironov** – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

**Yulia O. Aksenova** – Medical Resident, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: bonisana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6546-2535

**Yulia F. Osmolovskaya** – Department Head, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-7827-2618

**Allan G. Beniashvili** – Cand. Sci. (Med.), Mental Health Science Center. ORCID: 0000-0002-5149-3760

**Margarita A. Morozova** – D. Sci. (Med.), Prof., Mental Health Science Center. ORCID: 0000-0002-7847-2716

**Sergey N. Tereshchenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-9234-6129

## Введение

Сердечная недостаточность имеет важное клиническое и экономическое значение и остается серьезной проблемой для здравоохранения в мире, являясь основной причиной госпитализации пациентов старше 65 лет. Несмотря на существующие подходы к лечению сердечной недостаточности, направленные на механизмы активации нейрогуморальных систем и процессы ремоделирования сердца, уровень заболеваемости и смертности у данных пациентов остается высоким, что подчеркивает необходимость воздействия на другие патофизиологические механизмы и выявления новых методов лечения [1]. В пораженном сердце возникает ряд патологических изменений, в том числе нарушения энергетического метаболизма, которые приводят к состоянию «энергетического голодания», усиливая тяжесть сократительной дисфункции миокарда [2]. Следовательно, оптимизация энергетического метаболизма сердца может стать потенциальным подходом к лечению сердечной недостаточности [3].

Сердце имеет очень высокую потребность в энергии и должно постоянно вырабатывать большое количество аденозинтрифосфата (АТФ) для поддержания сократительной функции [4]. Непрерывное производство АТФ достигается за счет метаболизма различных субстратов, включая жирные кислоты, глюкозу, лактат, кетоны, пируват и аминокислоты (рис. 1) [5]. В сердце здорового человека окисление жирных кислот вносит наибольший вклад в общее производство АТФ (более 95%), а остальная часть образуется в результате окисления глюкозы. Однако при сердечной недостаточности происходит снижение митохондриального окислительного фосфорилирования, а глюкоза утилизируется преимущественно за счет анаэробного гликолиза, что приводит к «энергетическому дефициту» [5]. Таким образом, биоэнергетически эффективное увеличение выработки сердечного АТФ представляет значительный интерес в области изучения сердечной недостаточности [6].

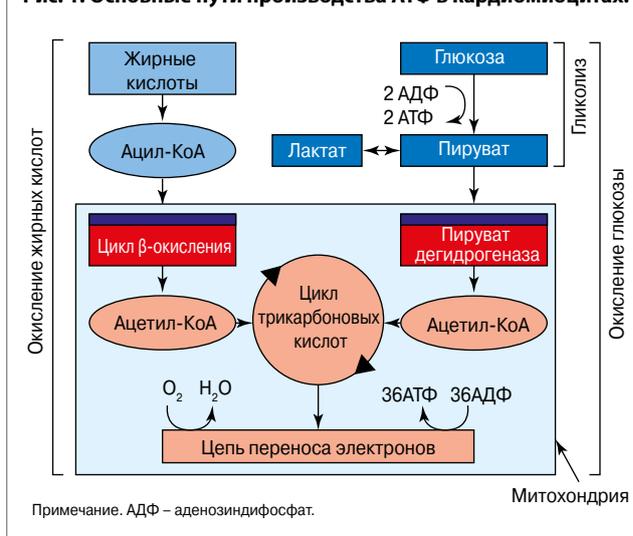
Кетоновые тела – эндогенные метаболиты, синтезирующиеся в печени в условиях длительного голодания, нехватки инсулина или при интенсивной физической нагрузке [7]. Наряду с жирными кислотами, глюкозой и лактатом в настоящее время очевидно, что кетоновые тела являются важным источником АТФ для сердца [8]. Недавние исследования показывают, что прогрессирование сердечной недостаточности сопровождается увеличением метаболизма кетоновых тел, а также демонстрируют положительные эффекты терапии экзогенными кетонами в исследованиях на животных моделях и людях с сердечной недостаточностью [9]. Экзогенная доставка кетонов может улучшать сердечно-сосудистую функцию, а также предотвращать развитие патологического ремоделирования [10]. Кроме того, изучается потенциальное значение кетоза, связанного с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), который может вносить существенный вклад в улучшение состояния сердца за счет повышения уровня циркулирующих кетонов [11, 12].

**Целью данного обзора** является представление имеющихся данных о метаболизме кетоновых тел в здоровом миокарде и у пациентов с сердечной недостаточностью, обсуждение доклинических и клинических исследований, в которых использовались экзогенные кетоны для лечения сердечной недостаточности, описание потенциальных плюсов и минусов использования этого терапевтического подхода, а также потенциальное значение кетоза, связанного с ингибиторами SGLT2.

## Энергетический обмен в здоровом миокарде

Взрослое сердце человека вырабатывает АТФ преимущественно за счет митохондриального окислительного фосфорилирования (95%) и гликолиза (5%). Большая часть продукции митохондриального АТФ (~40–60%) происхо-

Рис. 1. Основные пути производства АТФ в кардиомиоцитах.



дит в результате окисления жирных кислот, а остальная часть – вследствие окисления пирувата, получаемого из глюкозы и лактата, кетоновых тел и аминокислот [5]. После поглощения кардиомиоцитами жирные кислоты этерифицируются с образованием жирного ацил-КоА, который затем переносится на карнитин с помощью карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 (СРТ-1) и транспортируется в митохондрии. Жирный ацил-КоА подвергается β-окислению с образованием ацетил-КоА, который вступает в цикл трикарбоновых кислот с образованием АТФ [13].

Глюкоза может генерировать АТФ как в результате цитоплазматического гликолиза, так и в результате митохондриального окисления пирувата. Глюкоза транспортируется в кардиомиоциты переносчиками GLUT1 и GLUT4, где затем подвергается гликолизу с образованием пирувата. Пируват, образующийся в результате гликолиза, транспортируется в митохондрии через митохондриальный переносчик пирувата (MPC1 и MPC2). Большая часть пирувата превращается в ацетил-КоА, который также подвергается дальнейшему метаболизму в цикле трикарбоновых кислот [14].

В норме миокард при отсутствии энергетического голодания минимально использует кетоновые тела, однако при повышении их уровня в крови легко метаболизируются сердцем и могут стать основным источником энергии [15].

## Метаболизм кетонов

Кетоновые тела, а именно ацетоацетат и β-гидроксибутират (βГБ), представляют собой водорастворимые органические соединения липидного происхождения [16]. Кетогенез в основном происходит в митохондриях печени из неэтерифицированных жирных кислот плазмы и в меньшей степени в почечном эпителии, астроцитах и энтероцитах. Процесс окисления кетоновых тел, или кетолит, может происходить почти в каждой клетке [17]. Кетогенез усиливается во время физиологических состояний, характеризующихся низкой доступностью углеводов, например при длительном голодании, стрессе, тренировке или соблюдении кетогенных диет [18]. Падение соотношения инсулина к глюкозе повышает активность гормон-чувствительной липазы, увеличивая доставку «свободных» жирных кислот из плазмы в печень и другие ткани [19]. Липолиз жировой ткани также происходит при повышенной активности симпатической нервной системы, опосредованной катехоламинами, адреналином и норэпинефрином, что часто наблюдается при сердечно-сосудистых заболеваниях [20].

Процесс образования кетонов из жирных кислот в печени (рис. 2) начинается с катаболизма жирных кислот в ацетил-КоА посредством β-окисления в митохондриальном матриксе. После этого две молекулы ацетил-КоА

объединяются  $\beta$ -кетотиолазой с образованием ацетоацетил-КоА, который в конечном итоге превращается в ацетоацетат. Ацетоацетат может быть восстановлен в  $\beta$ ГБ благодаря митохондриальной  $\beta$ -гидроксибутиратдегидрогеназе 1 (BDH1). Затем кетоновые тела (преимущественно  $\beta$ ГБ) высвобождаются из печени в кровоток через переносчик растворенных веществ 16А (SLC16А). Печень не может использовать кетоновые тела в качестве источника энергии из-за отсутствия сукцинил-КоА-3-оксалоацетил-КоА-трансферазы (SCoT), фермента, необходимого для катаболизма кетонов [7, 21]. Таким образом, кетоновые тела представляют собой транспортную форму ацетил-КоА, которая может быть использована любой клеткой, например кардиомиоцитом, имеющей механизм кетолитиза (превращение кетоновых тел обратно в ацетил-КоА) и способность окислять ацетил-КоА в цикле Кребса [19, 21].

Как только кетоны оказываются в митохондриальном матриксе клеток с высокой потребностью в энергии,  $\beta$ ГБ окисляется BDH1 с образованием ацетоацетата, который превращается в ацетоацетил-КоА с помощью SCoT, и затем под действием ацетил-КоА-ацетилтрансферазы гидролизуется в две молекулы ацетил-КоА, входящие в цикл трикарбоновых кислот с образованием АТФ [22].

Миокард имеет один из самых высоких уровней активности кетолитических ферментов в организме. Скорость сердечного кетолитиза увеличивается пропорционально концентрации кетонов в кровотоке без ограничений в транспортных или ферментативных процессах, что подтверждает их потенциальную способность быть важными энергетическими субстратами в миокарде [23].

### Изменения метаболизма в сердце при развитии сердечной недостаточности

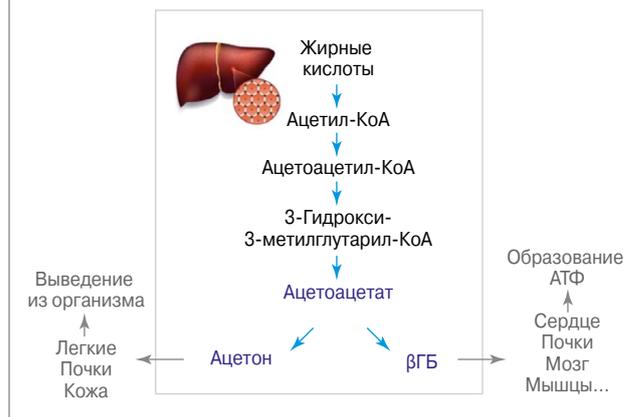
Патологическое ремоделирование миокарда вследствие прогрессирования сердечной недостаточности приводит к метаболическим изменениям, характеризующимся снижением способности окислять жирные кислоты и пируват в митохондриях [24]. Снижение способности митохондрий к окислению жирных кислот происходит по ряду причин. Сердечная недостаточность характеризуется развитием окислительного стресса, что приводит к повышению активных форм кислорода у людей и животных [25]. Активные формы кислорода повреждают митохондриальную ДНК, истощают запасы антиоксидантов и снижают продукцию митохондриальной АТФ [26]. Кроме того, нарушение регуляции гомеостаза ионов кальция, наблюдаемое при сердечной недостаточности, вносит важный вклад в развитие митохондриальной дисфункции [27].

Недавние исследования показали, что у людей с терминальной стадией сердечной недостаточности наблюдается снижение экспрессии белков митохондриального переносчика пирувата MPC1 и MPC2 [28]. Образцы тканей миокарда, полученные во время имплантации вспомогательного устройства левого желудочка (LVAD) или трансплантации сердца, сравнены с образцами тканей неповрежденных, но непригодных для трансплантации донорских сердец. В образцах тканей миокарда пациентов с сердечной недостаточностью наблюдалось снижение экспрессии белков MPC1 и MPC2 как на уровне мРНК, так и на уровне белка [29].

По мере прогрессирования сердечной недостаточности и потери способности митохондрий эффективно окислять жирные кислоты и глюкозу циркулирующие в крови кетоновые тела становятся альтернативным субстратом, обходя нарушения регуляции  $\beta$ -окисления жирных кислот и окисления глюкозы.

Недавнее исследование пациентов в терминальной стадии сердечной недостаточности подтвердило повышение утилизации  $\beta$ ГБ миокардом. Наряду с увеличением циркулирующего в крови  $\beta$ ГБ выявлено снижение его концентрации в миокарде в связи с повышением экспрессии

Рис. 2. Образование кетоновых тел в печени.



ферментов, участвующих в окислении  $\beta$ ГБ, таких как BDH1 и SCoT [30].

Также проведено исследование на мышах, которым искусственно индуцировали развитие сердечной недостаточности, выполнив операцию по поперечному сужению аорты, что привело к перегрузке сердца давлением. Кроме того, им выполнено дистальное лигирование коронарных артерий, приводящее к развитию апикального инфаркта миокарда, что в свою очередь вело к прогрессированию патологической дилатации левого желудочка и снижению сократительной функции миокарда. В исследовании также продемонстрировано повышение экспрессии BDH1 наряду с повышением экспрессии генов, кодирующих транспортеры кетоновых тел – монокарбоксилатный транспортер 1 и 2 (MPC1 и MPC2) [29, 31].

Таким образом, данные исследования показывают, что при развитии сердечной недостаточности повышается способность миокарда к утилизации кетоновых тел в качестве источника энергии. Хотя до сих пор до конца не ясно, является ли повышенный метаболизм кетоновых тел в пораженном сердце адаптивным ответом, данные результаты показывают, что усиленный метаболизм кетоновых тел является ключевым событием сердечной недостаточности и патологического ремоделирования [5].

### Терапевтический потенциал экзогенных кетонов в лечении сердечной недостаточности

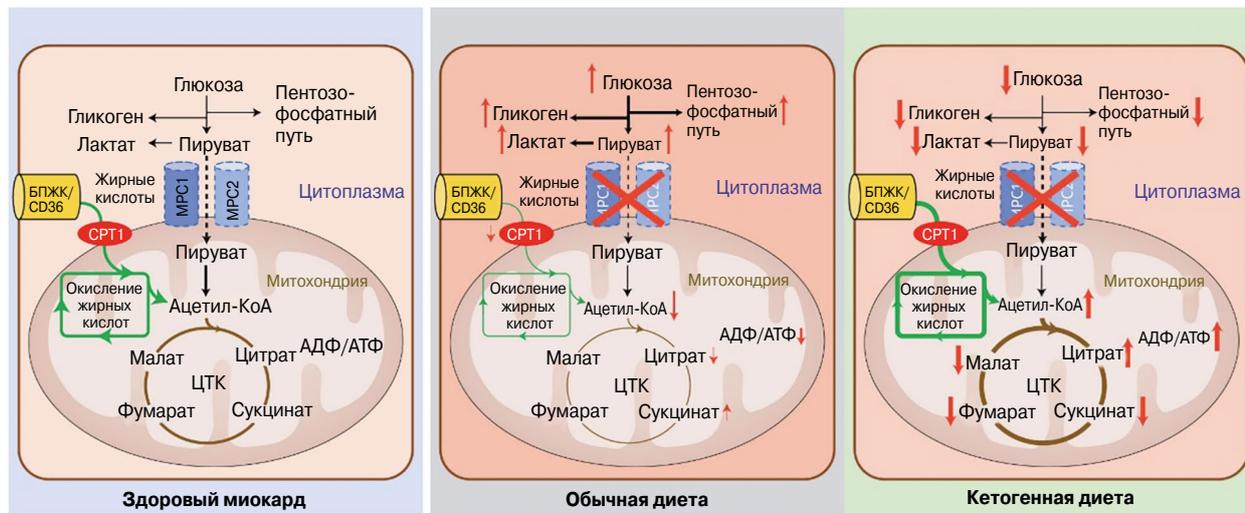
Недавние исследования демонстрируют многообещающие результаты терапевтического кетоза в исследованиях на животных и людях с сердечной недостаточностью.

В ходе исследования Р. Сох и соавт. выяснено, что спортсмены после приема напитка, содержащего моноэфир кетона, проехали в среднем 411 м дальше за 30 мин. Это исследование подтверждает, что пищевой кетоз может помочь раскрыть больший метаболический потенциал человека [32].

L. Gormsen и соавт. показано, что инфузия  $\beta$ ГБ пациентам с гиперинсулинемией значительно снижала поглощение глюкозы миокардом и увеличивала миокардиальный кровоток на 75%. Полученные данные демонстрируют высокий потенциал кетоновых тел повышать эффективность использования кислорода в миокарде у пациентов с сердечной недостаточностью. Кроме того, в ходе этого исследования выявлено снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гиперкетонемией при лечении ингибиторами SGLT-2 [33].

Также R. Nielsen и соавт. продемонстрированы дозозависимые благоприятные эффекты от инфузии  $\beta$ ГБ у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. В ходе исследования наблюдались увеличение сердечного выброса, снижение системного и легочного сосудистого сопротивления [34].

Рис. 3. Изменения энергетического обмена в миокарде при сердечной недостаточности.



Примечание. БПЖК – белок, переносящий жирные кислоты.

Миокард при сердечной недостаточности

Таким образом, добавление экзогенных кетонов может быть перспективным направлением в лечении сердечной недостаточности (рис. 3).

Концентрация циркулирующих кетоновых тел у здоровых людей колеблется от 0,1 до 0,25 ммоль/л. Продолжительные физические нагрузки или голодание >24 ч могут повысить уровень кетонов выше 1 ммоль/л. В организме концентрации циркулирующих кетоновых тел регулируются балансом между производством (кетогенез), использованием (кетолиз) и выведением кетонов почками. Хотя оптимальная концентрация кетонов в крови в настоящее время неизвестна, исследование *in vitro* с использованием первичных кардиомиоцитов крысы показало, что 0,5 мМ βГБ достаточно для увеличения сократительной способности саркомеров. Исследования также показали, что в то время как 3–5 мМ βГБ повышали сердечную сократимость и выброс, 15 мМ βГБ ухудшали сердечную функцию. В совокупности эти исследования показывают, что устойчивое повышение уровня кетонов в диапазоне 0,5–5 мМ может быть полезным при сердечной недостаточности, тогда как более высокие концентрации кетонов могут оказывать вредное воздействие [35].

Кетоз также может быть достигнут с помощью кетогенной диеты или путем приема внутрь предшественников кетонов, таких как 1,3-бутандиол или триглицерид со средней длиной цепи (МСТ). В качестве альтернативы можно принимать внутрь экзогенные источники кетонов, такие как кетоновые соли или кетоновые эфиры [36].

Предшественник βГБ 1,3-бутандиол представляет собой широкодоступный нетоксичный спирт, и показано, что он увеличивает концентрацию βГБ в крови на 0,3–0,8 ммоль/л у здоровых людей. Побочные эффекты включают неприятный вкус, тошноту и желудочно-кишечные расстройства. Кроме того, сообщалось, что 1,3-бутандиол вызывает эйфорию и головокружение, что может быть связано с алкогольной интоксикацией [37].

Триглицериды со средней длиной цепи (МСТ) также считаются предшественниками кетонов, поскольку добавка МСТ повышает уровень кетонов в крови до 0,3–1,0 ммоль/л, а побочные эффекты обычно ограничиваются легким расстройством желудочно-кишечного тракта при высоких дозах [38, 39].

Из экзогенных кетонов кетоновые соли или кетоновые эфиры протестированы в клинических испытаниях, в которых показано, что они вызывают устойчивое повышение концентрации циркулирующего βГБ. Кетогенные эффекты

кетоновых эфиров более выражены, чем у кетоновых солей (1–3 ммоль/л против 2–6 ммоль/л соответственно). Хотя кетоновые соли более приятны на вкус, чем кетоновые эфиры, дозы, необходимые для достижения кетоза, связаны со значительной нагрузкой натрия на организм, что может ограничивать их использование у пациентов с сердечной недостаточностью. Однако кетоновые эфиры дороже и имеют горький вкус в отличие от кетоновых солей. Желудочно-кишечные расстройства после приема кетоновых эфиров или кетоновых солей обычно легкие, нечастые и зависят от дозы [40].

Ингибиторы SGLT2 демонстрируют поразительное снижение госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смертности от всех причин. Механизмы действия ингибиторов SGLT2 при сердечной недостаточности на данный момент времени мало изучены. Интересно, что ингибиторы SGLT2 вызывают системный кетоз, снижают соотношение инсулина и глюкагона и усиливают липолиз, что способствует образованию кетонов. Лечение эмпаглифлозином незначительно повышает уровень βГБ (0,56 ммоль/л у пациентов с диабетом, 0,27 ммоль/л у пациентов без диабета) при длительном приеме (28 дней) [41, 42]. Авторы предполагают, что снижение госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смертности на фоне приема ингибиторов SGLT2 может опосредованно достигаться за счет увеличения циркулирующих кетоновых тел в крови [43, 44].

### Когнитивные нарушения, ассоциированные с сердечной недостаточностью

Когнитивные нарушения и деменция связаны с рядом сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, ишемическую болезнь сердца и мерцательную аритмию. Пациенты с сердечной недостаточностью хуже выполняют все когнитивные тесты и имеют повышенный риск когнитивных нарушений. Как показало недавно опубликованное международное исследование, клинически значимые когнитивные нарушения у пациентов с сердечной недостаточностью приводят к более длительному пребыванию в стационаре, более высокой частоте повторных госпитализаций и увеличению смертности [45, 46].

Кетоны служат единственным существенным альтернативным топливом для мозга и даже могут стать основным топливом в условиях ограниченной доступности глюкозы. Таким образом, пищевые добавки с экзогенными кетонами представляют собой многообещающую новую терапевтическую стратегию, помогающую удовлетворить энергетические

ческие потребности мозга в условиях энергетического кризиса. Предварительные данные свидетельствуют о том, что кетоз, вызванный экзогенными кетонами, может ослаблять повреждения или улучшать когнитивные и двигательные функции при неврологических состояниях, таких как судорожные расстройства, легкие когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера и нейротравмы. Таким образом, пищевые добавки с экзогенными кетонами представляют собой многообещающую новую терапевтическую стратегию, помогающую удовлетворить энергетические потребности мозга в условиях энергетического кризиса и облегчить бремя когнитивных нарушений для течения сердечной недостаточности [47].

### Заключение

При сердечной недостаточности в миокарде развивается дефицит энергии, в первую очередь из-за снижения способности митохондрий к окислению жирных кислот, увеличения анаэробного гликолиза. Изменения митохондриального окислительного метаболизма в пораженном миокарде обусловлены как транскрипционными изменениями ключевых ферментов, участвующих в метаболических путях, так и посттрансляционными эпигенетическими изменениями в контроле экспрессии генов, кодирующих ферменты энергетического метаболизма. Применение экзогенных кетонов может стать новым терапевтическим подходом к повышению эффективности работы сердца, уменьшению дефицита энергии и улучшению сердечной функции у пациентов с сердечной недостаточностью. Интерес к использованию метаболических эффектов кетонов растет, однако требуются более глубокое изучение и понимание механизмов влияния кетонов на функцию миокарда. Будущие исследования должны быть направлены на выяснение эффективности и безопасности длительного применения кетонов, оптимальных методов достижения кетоза при сердечной недостаточности (пероральное или внутривенное введение), влияния на прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью как с сохраненной, так и сниженной фракцией выброса.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Литература/References

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-60. DOI:10.1161/CIR.0000000000000350
2. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356:1140-151. DOI:10.1056/NEJMra063052
3. Selvaraj S, Kelly DP, Kenneth B. Margulies Implications of Altered Ketone Metabolism and Therapeutic Ketosis in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(22):1800-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045033
4. Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation*. 2016;133:706-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545
5. Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circ Res*. 2021;128(10):1487-513. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318241
6. Takahara S, Soni S, Maayah ZH, et al. Ketone therapy for heart failure: Current evidence for clinical use. *Cardiovasc Res*. 2022;118:97-87. DOI:10.1093/cvr/cvab0068
7. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab*. 2017;25:262-84. DOI:10.1016/j.cmet.2016.12.022
8. Karwi QG, Uddin GM, Ho KL, Lopaschuk GD. Loss of metabolic flexibility in the failing heart. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:68. DOI:10.3389/fcvm.2018.00068
9. Nielsen R, Moller N, Gormsen LC, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients. *Circulation*. 2019;139:2129-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459
10. Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight*. 2019;4:e124079. DOI:10.1172/jci.insight.124079
11. Pietschner R, Kolwelter J, Bosch A, et al. Effect of empagliflozin on ketone bodies in patients with stable chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:219. DOI:10.1186/s12933-021-01410-7
12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
13. Murthy MS, Pande SV. Malonyl-CoA binding site and the overt carnitine palmitoyltransferase activity reside on the opposite sides of the outer mitochondrial membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(2):378-82. DOI:10.1073/pnas.84.2.378
14. Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, et al. Glucose feeds the tca cycle via circulating lactate. *Nature*. 2017;551:115-8. DOI:10.1038/nature24057
15. Ho KL, Karwi QG, Wagg C, et al. Ketones can become the major fuel source for the heart but do not increase cardiac efficiency. *Cardiovasc Res*. 2020. DOI:10.1093/cvr/cvaa143
16. Evans M, McClure TS, Koutnik AP, Egan B. Exogenous Ketone Supplements in Athletic Contexts: Past, Present, and Future. *Sports Med*. 2022;52(Suppl. 1):25-67. DOI:10.1007/s40279-022-01756-2
17. Balasse EO, Féry F. Ketone body production and disposal: effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab Rev*. 1989;5:247-70. DOI:10.1002/dmr.5610050304
18. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15:412-26. DOI:10.1002/(SICI)1520-7560(199911/12)15:6<412::AID-DMRR72>3.0.CO;2-8
19. Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA, et al. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2004;70:243-51. DOI:10.1016/j.plefa.2003.11.001
20. Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family – role and regulation. *IUBMB Life*. 2012;64(2):109-19. DOI:10.1002/iub.572
21. Fukao T, Song XQ, Mitchell GA, et al. Enzymes of ketone body utilization in human tissues: protein and messenger RNA levels of succinyl-coenzyme A (CoA)-3-ketoacid CoA transferase and mitochondrial and cytosolic acetoacetyl-CoA thiolases. *Pediatr Res*. 1997;42(4):498-502. DOI:10.1203/00006450-199710000-00013
22. Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, et al. Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes. *Cell Metab*. 2016;24:256-68. DOI:10.1016/j.cmet.2016.07.010
23. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1140-51. DOI:10.1056/NEJMra063052
24. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3716-26. DOI:10.1172/JCI120849
25. Shanmugam G, Wang D, Gounder SS, et al. Reductive stress causes pathological cardiac remodeling and diastolic dysfunction. *Antioxid Redox Signal*. 2020;32:1293-312. DOI:10.1089/ars.2019.7808
26. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301:H2181-90. DOI:10.1152/ajpheart.00554.2011
27. O'Rourke B, Ashok D, Liu T. Mitochondrial Ca(2+) in heart failure: Not enough or too much? *J Mol Cell Cardiol*. 2020;151:126-34. DOI:10.1016/j.yjmc.2020.11.014
28. Sheeran FL, Angerosa J, Liaw NY, et al. Adaptations in Protein Expression and Regulated Activity of Pyruvate Dehydrogenase Multienzyme Complex in Human Systolic Heart Failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:4532592. DOI:10.1155/2019/4532592
29. McCommis KS, Kovacs A, Weinheimer CJ, et al. Nutritional Modulation of Heart Failure in Mitochondrial Pyruvate Carrier-Deficient Mice. *Nat Metab*. 2020;2(11):1232-47. DOI:10.1038/s42255-020-00296-1
30. Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation*. 2016;133:706-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545
31. Aubert G, Martin OJ, Horton JL, et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation*. 2016;133:698-705. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017355

32. Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, et al. Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes. *Cell Metab.* 2016;24:256-68. DOI:10.1016/j.cmet.2016.07.010
33. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: A positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):e005066. DOI:10.1161/JAHA.116.005066
34. Nielsen R, Moller N, Gormsen LC, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients. *Circulation.* 2019;139:2129-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459
35. Volek JS, Phinney SD. *The Art and Science of Low Carbohydrate Performance: A Revolutionary Program to Extend Your Physical and Mental Performance Envelope.* Miami, FL: Beyond Obesity LLC, 2012.
36. Shaw DM, Merien F, Braakhuis A, et al. The effect of 1,3-butanediol on cycling time-trial performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019;29:466-73. DOI:10.1123/ijsnem.2018-0284
37. Scott BE, Laursen PB, James LJ, et al. The effect of 1,3-butanediol and carbohydrate supplementation on running performance. *J Sci Med Sport.* 2019;22:702-6. DOI:10.1016/j.jsams.2018.11.027
38. Cunnane SC, Courchesne-Loyer A, Vandenberghe C, et al. Can ketones help rescue brain fuel supply in later life? Implications for cognitive health during aging and the treatment of Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci.* 2016;9:53. DOI:10.3389/fnmol.2016.00053
39. Harvey CJ, Schofield GM, Williden M, McQuillan JA. The effect of medium chain triglycerides on time to nutritional ketosis and symptoms of keto-induction in healthy adults: a randomised controlled clinical trial. *J Nutr Metab.* 2018;2018:2630565. DOI:10.1155/2018/2630565
40. Stubbs BJ, Cox PJ, Kirk T, et al. Gastrointestinal effects of exogenous ketone drinks are infrequent, mild, and vary according to ketone compound and dose. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019;29:596-603. DOI:10.1123/ijsnem.2019-0014
41. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa2022190
42. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med.* 2015;21:512-7. DOI:10.1038/nm.3828
43. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2016;65(5):1190-5. DOI:10.2337/db15-1356
44. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Coll Cardiol Basic Transl Sci.* 2020;5:632-44. DOI:10.1016/j.jacbts.2020.02.004
45. Vishwanath S, Qaderi V, Steves CJ, et al. Cognitive Decline and Risk of Dementia in Individuals With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Card Fail.* 2022;28(8):1337-48. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.12.014
46. Yap NLX, Kor Q, Teo YN, et al. Prevalence and incidence of cognitive impairment and dementia in heart failure – A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Hellenic J Cardiol.* 2022;67:48-58. DOI:10.1016/j.hjc.2022.07.005
47. Poff AM, Moss S, Soliven M, D'Agostino DP. Ketone Supplementation: Meeting the Needs of the Brain in an Energy Crisis. *Front Nutr.* 2021;8:783659. DOI:10.3389/fnut.2021.783659

---

**Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2023**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023**