

Роль кетогенной диеты в профилактике когнитивных нарушений

Вист Э.В., Селицкий М.М., Бойко А.В.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров
Белорусского государственного медицинского университета, Минск

Vist E.V., Sialitski M.M., Boika A.V.

Institute for Advanced Training and Retraining of Personnel of Healthcare of the Belarusian State Medical University, Minsk

The role of the ketogenic diet in the prevention of cognitive impairment

Резюме. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщает, что в настоящее время число лиц, страдающих деменцией, составляет около 55 миллионов человек в возрасте более 65 лет. По прогнозам ВОЗ, это число неуклонно будет прогрессировать и достигнет к 2030 году 78 миллионов, а к 2050 году – 139 миллионов человек, у которых когнитивные нарушения достигают степени деменции. До сих пор не разработан лекарственный препарат, позволяющий обратить дегенеративный процесс вспять. Однако существуют публикации, которые подтверждают факт того, что гибель нейронов возможно предупредить или замедлить. Одним из таких направлений в исследовании является изучение влияния питания, а именно кетогенной диеты, на механизм замедления нейродегенеративного процесса. В своем обзоре авторы постарались объяснить влияние кетоновых тел на патологические процессы, которые приводят к развитию различных заболеваний нервной системы и нарушению высших корковых функций.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, память, кетогенная диета, болезнь Альцгеймера.

Медицинские новости. – 2024. – №3. – С. 24–26.

Summary. The World Health Organization (WHO) reports that there are currently approximately 55 million people over 65 years of age living with dementia. WHO predicts that this number will steadily progress to reach 78 million by 2030, and 139 million by 2050, with cognitive impairment reaching the level of dementia. A drug has not yet been developed to reverse the degenerative process. However, there are publications that confirm the fact that the death of neurons can be prevented or slowed down. One of these areas of research is the study of the effect of nutrition, namely the ketogenic diet, on the mechanism of slowing down the neurodegenerative process. In our review, we tried to explain the effect of ketone bodies on pathological processes that lead to the development of various diseases of the nervous system and disruption of higher cortical functions.

Keywords: cognitive impairment, dementia, memory, ketogenic diet, Alzheimer's disease.

Meditsinskie novosti. – 2024. – N3. – P. 24–26.

В настоящее время в мире насчитывается более 50 миллионов человек, страдающих деменцией. Каждый год происходит увеличение почти на 10 миллионов числа случаев деменции. Деменция занимает седьмое место среди ведущих причин смертности в мире и входит в число основных причин инвалидности пожилых людей и возникновения у них зависимости от посторонней помощи. Проблема деменции значительно в большей степени затрагивает женщин [1].

Когнитивные функции – это способность понимать, познавать, изучать, осознавать, воспринимать и перерабатывать (запоминать, передавать, использовать) внешнюю информацию.

Когнитивные нарушения – это снижение памяти, умственной работоспособности, а также функций высшей нервной деятельности по сравнению с исходным уровнем. Согласно нейropsychологической классификации когнитивные нарушения по степени тяжести подразделяются на следующие варианты.

✓ Легкие (субъективные) когнитивные нарушения.

✓ Умеренные когнитивные нарушения.

✓ Выраженные когнитивные нарушения или деменция.

✓ Деменция – крайняя степень когнитивного снижения, приводящая не только к профессиональной, но и социальной дезадаптации.

Ведущие причины развития деменции можно разделить на следующие группы:

– болезнь Альцгеймера – 62–67%;
– сосудистые заболевания – менее 12–13%;

– деменция при других нейродегенеративных заболеваниях – около 10–12%;
– прочие причины – менее 5%.

Нейродегенеративные заболевания являются наиболее частой причиной развития деменции. Среди них наибольший удел приходится на болезнь Альцгеймера, реже болезнь Паркинсона. Дементный синдром является ведущим при таких нозологиях, как деменция с тельцами Леви, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, кортикобазальная дегенерация, эпилепсия, рассеянный склероз и другие.

Исходя из того, что деменция является неуклонно прогрессирующим синдромом и приводит к социальной дезадаптации пациентов, требуется разработка комплексных научно-обоснованных программ сохранения и восстановления когнитивных функций у человека. Одним из таких перспективных направлений является кетогенная диета, при которой основная роль отводится кетоновым телам как индукторам в подавлении нейровоспаления и нейродегенерации.

История появления кетогенной диеты берет свое начало с XX века. Первоначально данную систему питания при-

меняли как возможность снижения веса, однако позже был отмечен ее противоэпилептический эффект. Первые публикации, посвященные изучению противоэпилептического эффекта кетогенной диеты датированы 1921 годом. Определенное время, до 1925 года, кетогенная диета занимала третье место среди возможных методов лечения эпилепсии. К 1950–1970 годам интерес к кетогенной диеты окончательно пропал ввиду предоставления на всемирное обозрение неоправдавшихся результатов исследований американского физиолога Анселя Киса о связи жиров и риска сердечно-сосудистых заболеваний. Данные исследования, а также публичные выступления полностью были финансированы пищевыми корпорациями, заинтересованными в продажах сухих завтраков на основе «быстрых» углеводов [2]. Интерес к кетогенной диете вновь возрос в XXI веке, и в 2018 году, в Южной Корее состоялся VI Всемирный симпозиум с участием сотен делегатов из 45 стран по применению кетогенной диеты при различных заболеваниях, в том числе и неврологических.

В современной мировой медицинской практике до сих пор существует постулат о том, что лицам старше 50 лет следует рекомендовать снижение потребления насыщенных жиров и увеличивать потребление углеводов, компенсируя энергозатраты. Однако благодаря ряду исследований установлено, что кетоген-

ные диеты оказываются более эффективными, чем диеты с низким содержанием жиров, для лечения ожирения, сахарного диабета, различных видов рака, неврологических и других заболеваний. В 2019 году Американская ассоциация по изучению диабета пришла к окончательному выводу, что пищевой кетоз является одним из изученных и эффективных методов помощи пациентам с сахарным диабетом 2-го типа. Также проведенные исследования о влиянии кетонных тел на метаболизм продемонстрировали снижение уровня гликированного гемоглобина и потребности в лекарственных средствах, снижающих уровень глюкозы [3]. Ограничение потребления углеводов и их замена на жирные кислоты позволяет увеличить чувствительность клеток к инсулину, а это является ведущим фактором в профилактике и лечении инсулинорезистентности. Ряд ведущих исследователей, занимающихся вопросом изучения влияния кетогенной диеты на организм, приходят к единому мнению, что данный тип питания уменьшает гипергликемию и уровень триглицеридов, нормализует уровень холестерина и его липидных фракций (увеличение ЛПВП и уменьшение ЛПНП), а также контролирует перекисное окисление липидов, снижает риск возникновения стеатоза печени, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома и снижает риск прогрессирования неврологических заболеваний [4–6].

Современные исследования указывают на то, что кетоны активно используются клетками головного мозга (нейронами) в качестве энергетического субстрата. Данный вид энергии является предпочтительным для нейронов в сравнении с глюкозой. Кетоны называют «супертопливом» для мозга. Исходя из данного факта, кетогенная диета вызвала большой интерес как модель питания для профилактики нейродегенеративных заболеваний и психоневрологических расстройств. Предварительные результаты демонстрируют улучшение и/или замедление когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера, а также нормализацию эмоциональных нарушений у лиц с аффективными расстройствами [7].

Что же собой представляет кетогенная диета? Это система питания, кардинально отличающаяся от принятой в современном мире системы западного питания. Кетогенная диета в качестве основного энергетического субстрата использует жирные кислоты (насыщенные, полиненасыщенные и

мононенасыщенные), а не углеводы, которые используются в стандартных системах питания. Уровень белка также имеет значение и поддерживается на определенном физиологическом уровне. В процентном соотношении данная пищевая модель выглядит следующим образом: жиры – $\geq 70\%$, белки – $15\text{--}20\%$, углеводы – $\leq 15\%$. Классическое отношение жиров к углеводам 3:1 или 4:1. Расчет производится от общей ежедневной потребности в калориях, а также от различных факторов: возраст, вес, пищевые приоритеты, сопутствующие заболевания, повседневная активность, а также в зависимости от поставленных задач. Основная цель кетогенной диеты – достичь состояние пищевого (физиологического) кетоза.

Несмотря на то, что кетогенная диета – это строгое следование пропорциям и нормам потребления определенных питательных веществ, существуют и ряд более «мягких» модификаций этой диеты. К одному из таких вариантов относится диета LCHF («Low carbs – high fats» или «Низкие углеводы – высокие жиры»). Система питания LCHF направлена на увеличение процента жирных кислот и сокращение количества углеводов при относительной сохранности уровня белка по физиологической потребности ($0,8\text{--}1,2$ г/кг белка в сутки). При этом нет строгих процентных и пропорциональных отношений между жирами и углеводами, как при кетогенной диете. При такой системе питания организм не переходит в состояние пищевого кетоза (так как процент углеводов может достигать 45%), что лишает его всех положительных эффектов. Однако такая система питания «мягче» и может рассматриваться как первый этап перехода к кетогенной диете.

Пищевой кетоз представлен повышенными уровнями кетонных тел в крови, что обеспечивает ряд важных биохимических реакций. Кетонные тела представлены тремя основными видами, используемыми различными клетками и тканями нашего организма для обеспечения энергообмена. Среди них: ацетоацетат, бета-гидроксимасляная кислота (β -гидроксибутират) и ацетон. Кетонные тела повышаются в процессе кетогенеза, индукцию которого провоцирует снижение уровня глюкозы, голодание и интенсивные физические нагрузки. Именно митохондрии (двумембранная органелла клетки) являются основным форменными элементами активации кетогенеза. Поэтому в случае развития

митохондриальной дисфункции, клетка не способна переходить с глюкозного на кетозный энергетический обмен в условиях клеточного голодания (ишемия, гипоксия, стресс, инсулинорезистентность). Данное явление неминуемо приводит к повреждению ДНК, РНК клетки и активации преждевременного апоптоза. Жирные кислоты, полученные из пищи, транспортируются аминокислотой L-карнитином в митохондрии клеток печени (гепатоцитов), где посредством β -окисления превращаются в ацетил-КоА, который вступает в цикл трикарбоновых кислот, или же способен превращаться в кетонные тела с помощью нескольких моделирующих ферментов. Формирующийся ацетоацетил-КоА связывающийся с ацето-КоА под воздействием фермента HMG-CoA-синтаза 2, образует промежуточный метаболит бета-гидроксииметилглутарил-КоА (β -HMG-CoA). Данный промежуточный метаболит в гепатоцитах метаболизируется под воздействием β -гидроксибутиратдегидрогеназы и превращается в бета-гидроксимасляную кислоту, или путем спонтанного декарбоксилирования в ацетон. Ацетоацетат и β -гидроксибутират элиминируются и транспортируются переносчиками монокарбоксилаз из печени в общий кровоток, где преимущественно нейронами и/или кардиомиоцитами используются в качестве энергетического субстрата [8].

Был проведен ряд исследований о пользе кетогенной диеты для общего состояния здоровья [9]. Однако нас интересует модель и возможность кетогенной диеты предотвратить прогрессирование или даже снизить риск возникновения нейродегенеративных заболеваний. Существует несколько описанных моделей нейропротективного воздействия кетогенной диеты.

Восстановление энергопотребности нейронов. Повреждение нейронов или их органелл, в частности митохондрий, приводит к изменениям метаболизма. Основным механизмом поддержания клеточной жизни заключается в переходе на альтернативный источник энергии – кетонные тела. Следовательно, пищевой кетоз изначально может снизить потребность в переходе от одного энергетического пути к другому. В результате повреждения клетки и снижения уровня аденозин трифосфата (АТФ) происходит активация AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK), которая запускает каскад нейровоспалительных реакций с участи-

ем ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6. Кетоновые тела способны поддерживать в неблагоприятных условиях нормальный уровень АТФ, что снижает гибели нейрона и развития нейровоспаления [10].

Индукция противовоспалительных механизмов. Индукция противовоспалительных путей напрямую связана с активностью кетоновых тел по отношению к рецепторам HCA-1 и в большей степени HCA-2, расположенных в различных тканях и органах, от кишечника до мозга. β - гидроксимасляная кислота активирует данные рецепторы и подавляет липолитическую активность, тем самым стабилизируя мембраны клеток и органелл, а также способствует вазодилатации, что препятствует локальной ишемии в тканях. В свою очередь взаимосвязь β - гидроксимасляной кислоты с рецептором HCA-2 подавляет нейровоспаление, что ведет к снижению риска прогрессирования при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз. Кроме этого кетоновые тела способны подавлять активность инфламмасомы NLRP3, которая активно взаимодействует с фактором транскрипции NF- κ B, экспрессия которого приводит к иммуновоспалительным реакциям, раннему апоптозу и подавлению клеточного роста. Установлено, что входящие в рацион питания Омега-3 жирные кислоты (эйкозапентаеновые и докозагексаеновые) взаимодействуют с белком ARRB2 (аррестин бета 2) посредством подавления инфламмасомы NLRP3, что приводит к снижению нейровоспалительных процессов [11].

Снижение окислительного (оксидантного) стресса. Окислительному стрессу способствует чрезмерное высвобождение активных форм кислорода. β -гидроксипутират способствует снижению концентрации активных форм кислорода и гидроксильных радикалов за счет экспрессии разобщающих белков (UCP) в митохондриях, что приводит к нормализации функционирования нейронов, стабилизации их мембран в условиях оксидантного стресса [12].

Нормализация кишечного микробиома. Влияние микробиоты на развитие нейродегенеративных заболеваний обсуждается уже давно. Дисбиоз (нарушение баланса патогенной и нормальной микрофлоры в кишечнике) имеет наибольшую взаимосвязь с развитием и прогрессированием болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянным

склерозом и эпилепсией. В научных исследованиях доказано, что 6-месячный курс кетодиеты приводит к увеличению концентрации полезных бактерий в кишечнике. Нормальный баланс микробиоты способствует синтезу иммуномоделирующих и нейротрансмиттерных молекул, нейрогомонов (серотонин, дофамин) и нейроаминокислот (триптофан), участвующих в поддержании гомеостаза (постоянства внутренней среды организма) [13].

Снижение риска развития синдрома повышенной эпителиальной проницаемости кишечника (СПЭП, синдром «дырявого» кишечника). До недавнего времени эту тему не рассматривали и не проводили взаимосвязи между, казалось бы, совершенно разными системами организма (нервной и пищеварительной). Однако в последние годы теория взаимосвязи кишечника с головным мозгом подтверждается многими нейробиологами и исследователями других научных направлений. Основной механизм развития СПЭП заключается в снижении количества белка окклюдина (мембранный белок, регулирующий транспорт мелких гидрофильных молекул и прохождение нейтрофилов через эпителиальный слой), который является межклеточным компонентом особых клеток кишечника (Т-энтероцитов), осуществляющих функции тканевого барьера. При недостатке этого белка появляются просветы в эпителии (поверхностном слое слизистой кишечника), которые приводят к усиленному проникновению токсических агентов, типа липополисахаридов (ЛПС), в системный кровоток и нервную систему в частности, что способствует активации системных иммуновоспалительных реакций. Вторым из путей проникновения ЛПС в нервную ткань является ретроаксональный транспорт, осуществляемый посредством X пары черепных нервов (терм.: блуждающий нерв). Поступившие в ткани головного мозга токсические агенты активируют микроглию, способствуя активации нейровоспалительных реакций, с последующей неминуемой нейродегенерацией, приводящей к возникновению и/или прогрессированию неврологических заболеваний [14].

Заключение

Когнитивные нарушения — это распространенная проблема, приводящая к инвалидизации миллионов людей во всем мире. Нередко различными путями удается замедлить прогрессирование

недуга и даже улучшить самочувствие пациентов. Но, к сожалению, существуют заболевания, лечение которых до сих пор не приводит к полному восстановлению. Нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера и др.) неуклонно прогрессируют, даже на фоне применения современных методов терапии. Поэтому особо актуальным является вопрос поиска альтернативных путей помощи данным пациентам. Сегодня одним из предлагаемых таких путей является кетогенная диета, возможности улучшения когнитивных функций которой научно подтверждены как теоретически, так и в результате проведенных клинических исследований во многих странах.

Правильно подобранная кетогенная диета является безопасной для людей разного возраста. Имеющиеся варианты индивидуального подбора продуктов позволяют составить даже вегетарианское меню без добавления белков животного происхождения. Такая гибкость позволяет индивидуализировать подбор компонентов кетогенной диеты, учитывая приверженность пациентов к определенным продуктам, имеющийся рацион продуктов в географическом регионе, а также наличие заболеваний со стороны других органов и систем, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бредесен Д. Нестареющий мозг: глобальное медицинское открытие об истинных причинах снижения умственной активности, позволяющее обрести ясность ума, хорошую память и спасти мозг от болезни Альцгеймера / под. ред. проф. Гавриловой С. И. — М., 2020. — 304 с.
2. Таубс Г.К. Почему так популярна и эффективна низкоуглеводная диета. — М., 2022. — 304 с.
3. Alison B.E., Dennison M., Gardner C.D., et al. // *Diabetes Care*. — 2019. — Vol.42, N5. — P.731–754.
4. Faghini N., Tsimikas S., Miller E.R., et al. // *J Lipid Res*. — 2010. — Vol.51, N11. — P.3324–3330.
5. Gepner Y., Shelef I., Korny O., et al. // *J Hepatol*. — 2019. — Vol.71, N2. — P.379–388.
6. Mardinoglu A., Wu H., Bjornson E., et al. // *Cell Metab*. — 2018. — Vol.27, N3. — P.559–571.
7. David S.L. // *J Nutr*. — 2020. — Vol.1, N150(6). — P.1354–1359.
8. Емельянов В.В. Биохимия: [учебное пособие] / В.В. Емельянов, Н.Е. Максимова, Н.Н. Мочульская. — Екатеринбург, 2016. — 132 с.
9. Sarah M.G., Alicia C., Kristen J.O., Abigail S.H. // *Front Nutr*. — 2021. — Vol.23, N8. — P.782657.
10. Nunes A.K., Raposo C., Rocha S.W., et al. // *Brain Res*. — 2015. — Vol.1627. — P.119–133.
11. Lin C., Chao H., Li Z., et al. // *Exp Neurol*. — 2017. — Vol.290. — P.115–122.
12. Haces M.L., Hernandez-Fonseca K., Medina-Campos O.N., et al. // *Exp Neurol*. — 2008. — Vol.211. — P.85–96.
13. Swidsinski A., Dorffel Y., Loening-Baucke V., et al. // *Front Microbiol*. — 2017. — Vol.8. — P.1141.
14. Симаненков В.И., Маев И.В. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. / Национальная медицинская Ассоциация по изучению Сочетанных Заболеваний (НАСЗ). — М., 2021. — 158 с.

Поступила 08.11.2023 г.