УДК 637.146

ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД МОЛОЧНОГО ЖИРУ КОРІВ

О. Й. Цісарик[1], Г. В. Дроник[2]

[1]Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького
[2]Буковинський інститут АПВ

У статті узагальнені наявні в літературі дані та результати досліджень автора про склад, кількість та властивості жирних кислот молока корів. Представлено нові дані про склад та вміст ненасичених жирних кислот різних позиційних і просторових ізомерних форм у складі молочного жиру. Охарактеризовано вплив на здоров'я людини біологічно активних жирних кислот молока. Проаналізовано сучасні уявлення про регуляцію поглинання попередників та синтез жирних кислот в секреторних клітинах молочної залози. Розглянуто підходи щодо модифікації жирнокислотного складу молочного жиру з метою підвищення його біологічної цінності.

Ключові слова: МОЛОЧНИЙ ЖИР, ЖИРНІ КИСЛОТИ, ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД, ТРАНС-ІЗОМЕРИ, БІОЛОГІЧНИЙ ЕФЕКТ, МОДИФІКАЦІЯ

Жирнокислотний склад ліпідів молока

Молочний жир жуйних, який найбільше вивчено у корів, характеризується унікальним жирнокислотним складом порівняно до жиру молока нежуйних тварин. Велика різноманітність жирних кислот у жирі молока корів зумовлена рубцевим біогідрогенуванням С18 ненасичених жирних кислот ліпідів корму та синтезом жирних кислот de novo в тканині молочної залози [Palmquist D. L., 2006]. В 1963 р. Ґ. Ґартон повідомляв, що в молочному жирі виявлено 64 жирні кислоти [Garton G. A., 1963]. Р. Дженсен в 1991 р. повідомив, що у складі триацилгліцеролів (ТАГ) молока корів виявлено біля 400 жирних кислот, [Jensen R. G. et al.,1991], а в наступному огляді [Jensen R., 2002] — 416 жирних кислот.

Вміст жирних кислот в молочному жирі становить 85 %. Серед жирних кислот виявлено 12–14 жирних кислот з парною кількістю атомів карбону, вміст кожної з яких перевищує 1 % загальної кількості кислот. У жирі молока корів міститься приблизно 70 % насичених жирних кислот, 25 % мононенасичених і 5 % поліненасичених [Grummer R. R.,1991]. А. МакҐіббон і М. Тейлор повідомляють, що в жирі молока корів міститься до 75 % насичених жирних кислот [MacGibbon A. K. H., Taylor M. W., 2006]. Згідно з К. Горбатовою у складі молочного жиру загальний вміст насичених жирних кислот коливається від 58 до 78 % (середнє становить 65 %), досягаючи максимуму зимою і мінімуму літом [Горбатова К. К., 2004].

Вміст цис-ізомерів мононенасичених жирних кислот у молочному жирі становить від 18 до 24 % загальної кількості жирних кислот, серед них переважає олеїнова кислота — 15–22 %. Частка жирних кислот цис-С14:1 і цис-С16:1 становить в середньому 0,8 і 1,4 % від загального їх вмісту, відповідно. Із поліненасичених цис-ізомерів жирних кислот у молочному жирі переважає лінолева — цис-9, цис-12 (1,2–1,7 %) і α-ліноленова — цис-9, цис-12, цис-15 (0,9–1,2 %) кислоти [MacGibbon A.K.H., Taylor M.W., 2006]. Дві останні поліненасичені жирні кислоти є незамінними, лінолева кислота є попередником арахідонової кислоти (0,14 % від загального вмісту жирних кислот молока), а ліноленова — ейкозапентаєнової (0,09 %) і докозагексаєнової (0,01 %) кислот. В останні роки вживання терміну «незамінні» поширилось також на кислоти С20:5 і С22:6, які не можуть синтезуватися в організмі людини у великих кількостях [MacGibbon A. K. H., Taylor M. W., 2006].

Серед транс-ізомерів домінуючою в кількісному відношенні є вакценова (ВК) — транс-11 октадеценова кислота, частка якої в ліпідах молока коливається в широких межах

— від 1,91 до 6,34 % із середнім значенням 3,74 %, що становить від 30 до 60 % загальної кількості транс-С18:1 [Precht D., Molkentin J., 1996]. Крім цієї ізомерної форми, в молоці корів виявлено ще 13 індивідуальних транс-С18:1 ізомерних форм, вміст яких незначний [Precht D., Molkentin J., 1996]. Серед транс-октадекадієнових жирних кислот лише кислоти двох транс-11 ізомерних форм містяться у відносно вищих концентраціях, серед них особливе місце належить рубцевій кислоті (РК) — цис-9,транс-11 С18:2, частка якої коливається від 0,25 до 1,95 % загальної кількості жирних кислот, а також транс-11, цис-15 С18:2 — в середньому близько 0,33 %. Жирні кислоти інших ізомерних форм містяться в менших концентраціях [Precht D., Molkentin J., 1997]. Слід зазначити, що РК становить 80–90 % від загальної кількості С18:2 кислот із кон'югованим подвійним зв'язком [Parodi P.W., 1977].

Про наявність в молочному жирі октадекадієнових кислот із кон'югованими зв'язками відомо більше, ніж 70 років, однак лише в останні роки встановлено високу біологічну активність ізомеру цис-9,транс-11 С18:2 [Bauman D.E., Lock A.L., 2006], що ініціювало вивчення його різних властивостей та розроблення способів підвищення його вмісту в молочному, а також в яловичому жирі.

Вміст поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) та вміст кислот родин n-6 і n-3 у жирі молока становить, відповідно 4,45–4,93; 3,19–3,80 і 0,51–0,64% від загальної кількості кислот. Кількість вуглеців у жирних кислотах, ступінь ненасиченості і позиція у молекулі ТАГ впливає на поживні і фізичні властивості, а також на біологічну цінність продуктів, що містять молочний жир [Hillbrick G., Augustin M.A., 2002].

П. Моуейт і співавт. на основі 29 публікацій 1992-2006 рр., які включали результати 120 дослідів, проведених на коровах голштинської породи, проаналізували вміст основних 26 жирних кислот молочного жиру від С4:0 до С22:6, встановили середні значення, межі коливань і стандартні відхилення, а також кореляційні залежності у вмісті індивідуальних жирних кислот та їхніх ізомерних форм [Moate P.J. et al., 2007]. Зокрема, встановлено, що домінуючими кислотами є наступні, середні значення вмісту яких та межі коливань, відповідно, становлять (мг/г жирних кислот): С14:0 — 103,8; 63,3–135,0; С16:0 — 285,1; 147,1–462,1; С18:0 — 105,1; 30,6–268,7; С18:1 — 205,0; 70,3–371,4. Із жирних кислот, які мають важливе біологічне значення, слід виокремити такі кислоти: транс-11 С18:1 — 33,3; 5,8–99,5; цис-9, транс-11 С18:2 — 10,2; 2,8–24,5. Вміст кислот, що викликають молочножирову депресію у корів, становить: транс-10 С18:1 — 13,1; 0.3–64,7; транс-10, цис-12 С18:2 — 0,4; 0–1,4. Вміст жирних кислот, які синтезуються de novo, становить 232,6 мг/г жирних кислот; межі коливань 36,6–300,6. Приведені дані про межі коливань свідчать про значні можливості моделювання вмісту жирних кислот, які впливають як на здоров'я людини, так і на метаболічні процеси в молочній залозі корів.

Стосовно корелятивних залежностей індивідуальних жирних кислот, то слід відзначити позитивну кореляцію окремих жирних кислот, які синтезуються de novo, із загальною кількістю de novo синтезованих жирних кислот, а також із вмістом жиру в молоці. Існує чітка кореляція між вмістом С18:0 і цис-9 С18:1, що є підтвердженням того, що С18:1 продукується в молочній залозі за дії Δ^9-десатурази із С18:0. Ще одна цікава корелятивна залежність полягає в тому, що концентрація індивідуальних ненасичених жирних кислот гуморального походження позитивно корелює із концентрацією кожної із них, однак негативно із концентрацією de novo синтезованих жирних кислот. Концентрація цис-9 С18:1 негативно корелює із концентрацією С20:5, що вказує на можливість інгібування кислотою С20:5 Δ^9-десатуразної реакції. Крім того, встановлено кореляцію між вмістом С20:5, яка у значній кількості міститься у риб'ячій олії, у складі молочного жиру і зниженням вмісту жиру в молоці [Moate P.J. et al., 2007].

Комплексна матриця позитивних і негативних кореляцій між окремими жирними кислотами свідчить про необхідність індивідуальних підходів стосовно моделювання змін жирнокислотного складу молочних ліпідів під впливом різних факторів.

Жирнокислотний склад ліпідів молока визначає сенсорні властивості молока, а також його поведінку впродовж зберігання, зокрема, інтенсивність процесів ліполізу і окиснення. Цікаві дослідження недавно проведено колективом авторів на чолі з Р. Гедеґаардом, які

полягали у порівняльному аналізі результатів сенсорного і хімічного аналізу молока трьох типів: контрольного, із підвищеним вмістом ненасичених жирних кислот та довголанцюгових насичених жирних кислот [Hedegaard R.V. et al., 2006]. Авторами встановлено, що сенсорні властивості молока з підвищеним вмістом довголанцюгових насичених жирних кислот значно відрізняються від властивостей молока двох інших типів. Вже у свіжому стані воно характеризується смаком і ароматом, що супроводжують процеси ліполізу — прогірклий, а впродовж зберігання в ньому інтенсивно протікають процеси ліполізу. Молоко із підвищеним вмістом ненасичених жирних кислот у свіжому стані не відрізняється за сенсорними характеристиками від контрольного, однак в процесі зберігання воно виявляє схильність до процесів окиснення. Концентрація сполук-маркерів процесів окиснення та антиоксидантна здатність, визначена як лаг фаза електронного спінового резонансу, що свідчить про утворення вільних радикалів, вивляють високу кореляцію із сенсорними показниками, такими як металевий смак та смак і аромат картону.

Підвищена концентрація пальмітинової кислоти в складі молочних ліпідів асоціюється із вищою інтенсивністю ліполітичних процесів і супроводжується такими вадами молока, як прогірклий смак та аромат або смак і аромат рокфору [Wiking L. et al., 2002].

Фактори, які викликають зміни кількості молочних ліпідів і їхнього жирнокислотного складу, умовно можна поділити на дві групи — внутрішні та зовнішні. Перша група чинників включає генетичні фактори, стадію лактації, рубцеву ферментацію, стан здоров'я, в першу чергу, інфекції молочної залози та інші. До другої групи чинників відноситься склад та структура основного раціону (кількість і склад кормового жиру, відношення концентрати:грубі корми, вміст протеїну, енергетична цінність), а також впливи сезону року і регіональні особливості [Jensen R.G., 2002].

Одним із стратегічним напрямів сучасної біохімії молока і фізіології лактації є вивчення можливостей підвищення вмісту жирних кислот, які володіють властивостями нутріцевтиків, та зниження вмісту тих жирних кислот, які можуть негативно впливати на здоров'я людини і викликати молочножирову депресію у корів.

Жирні кислоти молока, які пов'язані з ризиками для здоров'я людини

Високе відношення між вмістом насичених і ненасичених жирних кислот у молочному жирі негативно впливає на його біологічну цінність, оскільки існує позитивний зв'язок між споживанням насичених жирних кислот і різними кардіоваскулярними захворюваннями та гіперліпідемією у людини [Mensink R.P. et al., 2003]. Особливо шкідливим є високе споживання міристинової, пальмітинової і лауринової кислот, оскільки вони підвищують концентрацію холестеролу і ліпопротеїнів низької щільності в крові, тоді як високе споживання ненасичених жирних кислот має зворотний ефект [Mensink R.P. et al., 2003; Fernandez M.L., West K.L., 2005].

Т. Ульбріхом і Д. Соузґейтом запропоновано індекси молочного жиру: атерогенний індекс (сума в % C12:0 + 4C14:0 + C16:0/n-3 ЖК + n-6 ЖК (n-6 C18:1·0,5), що визначає ступінь ризику виникнення кардіоваскулярних захворювань, та тромбогенний (сума в % 4C14:0 + C16:0 + C18:0/ n-3 ЖК + n-6 ЖК (n-6 C18:1·0,5) [Ulbricht T .L. V., Southgate D. A. T., 1991]. Ці індекси показують, що кислоти C12:0; C14:0; C16:0 є атерогенними, кислоти C14:0; C16:0; C18:0 — тромбогенними, а поліненасичені n-3 і n-6, а також мононенасичені жирні кислоти — антиаетрогеннними і антитромбогенними. Слід зазначити, що кислота C14:0 є в чотири рази більш атерогенна, а кислота C18:1 має вдвічі менший ефект, ніж поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК).

На противагу індексам, що вказують на шкідливий вплив насичених жирних кислот, запропоновано індекс позитивного впливу на здоров'я людини (health promoting index): сума у жирнокислотному складі молока (в %) ненасичених жирних кислот/C12:0 + 4 C14:0 +C16:0 [Chen S. et al., 2004].

Виходячи із вказаних індексів, можна зробити висновок про те, що бажаною є заміна частини кислот C12:0, C14:0 та C16:0 у молочному жирі ненасиченими жирними кислотами. Покращити індекси молочного жиру можна шляхом згодовування коровам ліпідних добавок

із високим вмістом ненасичених жирних кислот [Bobe G. et al., 2007]. За результатами наших досліджень включення насіння олійних до раціонів корів покращує індекси молочного жиру: атерогенний 4,46 проти 5,42 у контролі; тромбогенний 4,67 проти 5,92; індекс підвищенння здоров'я 0,46 проти 0,40 [дані не опубліковані].

Згідно з рекомендаціями Круглого столу з проблем молочного жиру (США, Вісконсин, 1988) «ідеальний» жир повинен містити не більше як 8 % насичених, 82 % мононенасичених і 10 % поліненасичених жирних кислот [Jenkins T.C., McGuiret M.A., 2006].

До цього часу в багатьох споживачів ризики ішемічних захворювань серця асоціюються із транс-ізомерами ненасичених жирних кислот [Achman R.G., 2000]. Клінічними дослідженнями в попередніх роках встановлено, що транс-С18:1 (не вказано які саме) можуть підвищувати рівень холестерол-ліпопротеїнів низької щільності і знижувати вміст холестерол-ліпопротеїнів високої щільності в плазмі крові людини [Mensink R.P., Katan M.B., 1993]. Однак, при цьому не враховується, що джерелом більшості транс-ізомерів ненасичених жирних кислот у раціоні людини є гідрогенізовані рослинні жири (маргарини), які мають інший профіль транс-ізомерів (в основному, транс-9 С18:1 — елаїдинова кислота), порівняно до жиру молока (транс-11 С18:1 — вакценова або цис-9, транс-11 С18:2 — рубцева кислота).

Наявність транс-ізомерів жирних кислот у гідрогенізованих рослинних жирах зумовлена неповним хімічним відновленням ненасичених жирних кислот в умовах промислового виробництва, а у молочному жирі — неповним біогідрогенуванням ненасичених жирних кислот ліпідів корму в рубці. За даними Д. Прехта і Д. Молкентіна середній вміст транс-ізомерів С18:1 у ліпідах молока становить 3,74 % загальної кількості жирних кислот, а максимальний — 6,34 %, з них до 60 % припадає на транс-11 ізомер, середній вміст якого становить 1,75 %, максимальний — 4,0 % [Precht D., Molkentin J., 2000]. Цими дослідниками було також ідентифіковано і кількісно визначено різні транс-октадекадієнові жирні кислоти в молочному жирі, які містять один або два транс-подвійні зв'язки. Більшість із них міститься в дуже малих кількостях, за винятком транс-11, цис-15 С18:2 (середня частка у жирнокислотному складі 0,33 %) і цис-9, транс-11 С18:2 (0,85 %). Вміст цих транс-октадекадієнових ізомерів коливається в широких межах. За даними З. Дзегарської і Б. Пашчика [Zegarska Z., Paszcyk B., 1996] загальний вміст транс-ізомерів у жирі молока корів у стійловий та пасовищний період становить, відповідно, 1,83 і 5,73 %, у тому числі, вміст транс-10 плюс транс-11 С18:1 — 0,91 і 3,69 %.

Найновіші дані про вміст транс-ізомерів ненасичених жирних кислот у жирі молока корів приводить у згаданому вже огляді П. Моуейт і співавт. [Moate P. J. et al., 2007], згідно з якими, головним транс-С18:1 ізомером є транс-11, вміст якого в середньому становить 33,3 мг/г жирних кислот (90 дослідів). При цьому середня кількість транс-10 С18:1 становить 13,1 мг/г (30 дослідів), а загальна кількість транс-ізомерів С18:1 — 42,5 мг/г (94 досліди), тобто, частка транс-11 ізомеру становить понад 78 %. Домінуючим транс-ізомером серед С18:2 є цис-9, транс-11, його вміст становить 10,2 мг/г (76 дослідів), а вміст транс-10, цис-12 і цис-11,транс-13–0,4 мг/г (35 і 6 дослідів, відповідно). В маргаринах вміст транс-ізомерів ненасичених жирних кислот — значно вищий: в м'яких маргаринах він становить від 7 до 35 %, а в твердих — від 25 до 42 % [Ratnayake WE. M. N., Pelletier G., 1992], причому домінуючими є інші позиційні ізомери.

Транс-ізомери мононенасичених жирних кислот володіють властивостями як ненасичених, так і насичених кислот — їхня температура плавлення значно вища, ніж цис-ізомерів і вони включаються в молекули фосфоліпідів у тих самих позиціях, що й насичені жирні кислоти. Очевидно, остання властивість може впливати на структуру та властивості фосфоліпідів клітинних мембран [Горбатова К. К., 2004].

Різні позиційні транс-ізомери ненасичених жирних кислот по-різному здійснюють вплив на здоров'я людини. Зокрема, транс-9 і транс-10 С18:1 впливають негативно, а транс-11 С18:1 — позитивно на обмін речовин в організмі людини. Показано також негативний вплив підвищених доз транс-10, цис-12 С18:2, це стосується і комерційного препарату кон'югованої лінолевої кислоти (КЛК), в якому біля половини С18:2 складає ця ізомерна форма, а біля 40 % - цис-9, транс-11 С 18:2 [Larsen T. M. et al., 2003; Tricon S. et al., 2004].

Слід відзначити, що жир жуйних містить лише сліди транс-10, цис-12 ізомерної форми С18:2, що зумовлено тим, що утворення її шляхом біогідрогенування ПНЖК в рубці незначне, а наявна в молочному жирі цис-9, транс-11 С 18:2 утворюється, в основному, шляхом синтезу в тканині молочної залози в результаті десатурування транс-11 С18:1 [Piperova L. S. et al., 2002]. Основним попередником транс-ізомерів у складі молочного жиру є транс-11 С18:1 (вакценова кислота — ВК), і це визначає позиційне розташування подвійного зв'язку та дозволяє пояснити значні відмінності в дії різних позиційних транс-ізомерів С18:2 в організмі людини, зокрема, їхнього впливу на розвиток серцево-коронарних захворювань [Bauman D. E. et al., 2007].

Одначе найбільш важливим аргументом на користь нешкідливості транс-ізомерів ненасичених жирних кислот молочного жиру може служити той факт, що людина споживає їх тисячоліттями з часу одомашнення великої рогатої худоби та вживання коров'ячого молока як харчового продукту. Відповідно, організм людини еволюційно пристосований до метаболізму транс-ізомерів ненасичених жирних кислот, які утворюються в рубці [Achman R.G., 2000].

Ступінь споживання транс-ізомерів ненасичених жирних кислот людиною варіює в широких межах. За даними Д. Аллінсона і співавт. індивідуальне споживання їх у США становить 5,3 г/день, або 7,4 % від спожитого жиру, причому лише 15–20 % з них походять з молока чи масла [Allinson D. B. et al., 1999]. Головним транс-ізомером ненасичених жирних кислот в молоці трьох видів жуйних — корови, вівці і кози є транс-11 С18:1, незалежно від сезону року, як згадувалось вище [Precht D. et al., 2001]. В літературі є дуже багато свідчень про антиканцерогенну транс-11 С18:1та його похідного — цис-9, транс-11 С18:2.

Жирні кислоти ліпідів молока, які володіють властивостями нутріцевтиків

Серед жирних кислот молочного жиру є унікальні кислоти, наявні лише в молоці жуйних, зокрема, масляна кислота, розгалужені жирні кислоти, цис-9,транс-11 КЛК та її попередник вакценова кислота. Ці жирні кислоти наділені біологічними властивостями.

Масляна кислота синтезується de novo в секреторних клітинах молочної залози. Це унікальна кислота молочного жиру, вона домінує серед коротколанцюгових жирних кислот у жирі коров'ячого молока, її вміст становить 2,5–5 % загальної кількості жирних кислот [Тепел А., 1979].

Близько одної третини молочних ТАГ містять бутират. Енергетична цінність масляної кислоти є найменшою серед усіх жирних кислот — 5,92 ккал/г, тоді як стеаринової кислоти — 9,48 ккал/г. Разом з іншими жирними кислотами з довжиною ланцюга менше 12 карбонів, яких у жирі молока є близько третини, вона після всмоктування швидко метаболізується в печінці шляхом β-окиснення. На противагу, довголанцюгові жирні кислоти у складі ресинтезованих ТАГ хіломікронів транспортуються потоком крові до різних тканин. ТАГ гідролізуються ліпопротеїнліпазою, після чого жирні кислоти використовуються в м'язевій тканині як паливо, а в адипоцитах включаються в ТАГ і зберігаються як джерело енергії [Parodi P. W., 2006]. Звідси випливає, що молочний жир вносить значно менший внесок у патогенез ожиріння у людини, ніж інші жири.

Масляна кислота володіє антиканцерогенним впливом завдяки індукуванню диференціації і апоптозу та інгібуванню проліферації і ангіогенезу. Завдяки синергізму з іншими антиканцерогенними агентами у складі молочного жиру, зокрема, вітамінами А і Д, зменшується фізіологічна доза масляної кислоти для забезпечення модулюючого ефекту на процеси клітинної проліферації [Parodi P. W., 2005]. Показано, що масляна кислота проявляє значний інгібуючий вплив на розвиток хімічно індукованих пухлин молочної залози у щурів [Yanagi S. et al., 1993; Belobrajdic D. P., et al., 2000].

Розгалужені жирні кислоти

Наявні в складі молочного жиру розгалужені жирні кислоти — ізо- та антеізо-, з довжиною ланцюга переважно від 13 до 17 карбонів мають двояке походження: вони синтезуються de novo та всмоктуються в кишечнику. У рубці розгалужені жирні кислоти синтезуються рубцевими бактеріями. Вміст монометил-розгалужених жирних кислот в

молочному жирі становить близько 2,5 % загальної кількості жирних кислот [MacGibbon A. K. H., Taylor M. W., 2006]. Показано, шо 13-метил-тетрадеканова кислота (13-МТДК) індукує апоптоз ракових клітин молочної залози у людини [Yang Z. et al., 2000]. Найвищою антипухлинною активністю володіє ізо-16:0; ця активність знижується із зільшенням чи зменшенням кількості карбонів у ланцюгу [Wontgtangtintharn S. et al., 2004]. Антеізо-рубцева кислота також є цитотоксичною. Цитотоксичний ефект 13-МТДК є подібним до ефекту, який проявляє рубцева кислота — обидві кислоти інгібують жирнокислотну синтазу [Parodi P. W., 2005].

Кон'югована лінолева кислота є групою кон'югованих октадієнів з подвійними зв'язками переважно в положеннях 9 і 11 або 10 і 12. Рідше зустрічаються інші позиційні ізомери (7–9, 8–10, 11–13). Кожен зв'язок може бути у конфігурації цис- або транс-, однак біологічно активним є лише один ізомер — цис-9, транс-11 С18:2, який кількісно домінує у складі молочних ліпідів (80–90 % від усіх кон'югованих дієнів) [Jensen R. G., 2002].

Піонерськими дослідженнями біологічної ролі цього ізомеру стали роботи М. Парізи і співавт. [Pariza M. W., 1999], в яких було показано антимутагенний вплив наявної в молоці і м'ясі жуйних цис-9, транс-11 С18:2. Термін рубцева кислота (РК) для позначення цього ізомеру був запропонований Крамером і співавт. [Kramer J. K. G. et al., 1998]. Нині встановлено, що РК проявляє ефективну дію при наступних захворюваннях: раку, атеросклерозі, діабеті, демінералізації кісток, ожирінні [Ip C. et al., 1997; Houseknecht K.L. et al., 1998; Pariza M.W., 1999 Kritchevsky D. et al., 2002; 2004]. Недавніми дослідженнями встановлено позитивний вплив цис-9, транс-11 КЛК на імунний статус людини, для проявлення якого достатньо добової дози 1,2 г, однак, механізм такого впливу, на жаль, невідомий [Tricon S. et al., 2004].

Встановлено, що фізіологічна концентрація цис-9, транс-11 КЛК інгібує розвиток злоякісної меланоми, а також ракові клітини лінії MCF-7 прямої кишки і молочної залози у людини [Shultz T. D. et al., 1992]. За дії цис-9, транс-11 КЛК значно інгібується розвиток лейкемії, мезотеліоми, гліобластоми, а також ракових клітин простати, яєчників [Visonneau S. et al., 1996] і гепатоми людини [Yoon C.S. et al., 1997]. Щораз більше повідомлень свідчить, що РК дозозалежно інгібує розвиток пухлин молочної залози у гризунів [Ip C. et al., 1994], а також людини [Ip C. et al., 1995], тоді як лінолева кислота проявляє стимулюючий вплив на розвиток пухлин [Cunningham D.C. et al., 1997; Visonneau S. et al., 1996]. Можливим поясненням феномену впливу лінолевої кислоти вважаються несприятливі зсуви в структурі простагландинів і інших ейкозаноїдів, які виникають при надмірному збільшенні частки n-6 ПНЖК у складі клітинних мембран [Bagga D. et al., 1997].

РК у складі їжі є ефективним супресором розвитку пухлин молочної залози і прогресуючої стадії карциногенезу, крім того, вона забезпечує пожиттєвий захист від раку молочної залози, в тому числі, і до хімічно-індукованого, при її вживанні зразу після припинення грудного вигодовування дитини. Такий профілактичний вплив забезпечується навіть протягом короткотривалого терміну вживання цис-9, транс-11 С18:2 — біля 3-х тижнів. Однак, коли РК вживається в більш пізному віці, а також після ініціації пухлини, тоді його антиканцерогенна дія є доволі обмеженою [Ip C. et al., 1994 ; 1995 ; 1997]

Механізм дії РК, незважаючи на численні дослідження, залишається не до кінця з'ясованим. Результати експериментів вказують, що КЛК цієї ізомерної форми може діяти завдяки прояву антиоксидантних властивостей, прооксидантної цитотоксичної дії, інгібування синтезу нуклеотидів і протеїну, зниження активності клітинної проліферації, підвищення швидкості апоптозу, інгібування карциногенної активації [Belury M. A., 2002]. Деякі автори [Holman R. T. et al., 1991] вважають, що незвичайні ізомери ПНЖК, попередниками яких є транс-ізомери, можуть інгібувати метаболізм нормальних ПНЖК, таких як лінолева кислота. Ейкозаноїди, які походять із арахідонової кислоти, попередником якої є лінолева кислота, в результаті арахідонового каскаду можуть спричиняти розвиток пухлин молочної залози, можливо, завдяки взаємодії із ростовими факторами і онкогенами. Потенціально канцерогенними вважаються протсгландин Е2 та лейкотрієн В4 [Гичев Ю. Ю., Гичев Ю. П., 2001]. Незвичайні ейкозаноїди шляхом впливу на каскад арахідонової кислоти, можуть інгібувати розвиток пухлин. Механізм дії РК залежить від виду тканини і типу

пухлини [Bauman D. E., Lock A. L., 2006]. Екстраполяція результатів, одержаних в дослідах на тваринах, в яких вивчалась дія синтетичного препарату КЛК [Jonez D.F., Weiss W.P., 1998], дозволяє зробити висновок, що доза препарату, яка може попередити рак у людини, становить 3 г/день [Baer R. J. et al., 2001]. Оскільки, вміст цис-9, транс-11 С18:2 в синтетичному препараті складає приблизно 40 %, то це відповідає 1,33 г/день РК природного походження. Виходячи із останніх даних про середній вміст рубцевої і вакценової кислоти в молочному жирі — 10,2 і 33,3 мг/г жирних кислот, відповідно, [Moate P. J. et al., 2007] і, припускаючи, що 50% ВК у тканині тіла людини може перетворитися у РК [Baer R. J. et al., 2001], проводимо нескладні розрахунки, з яких випливає, що для попередження раку людині достатньо споживати близько 1,5 л молока або 50 г вершкового масла на добу.

Вплив цис-9, транс-11 С18:2 на розвиток атеросклерозу у людини вивчено менше, ніж на розвиток пухлин. Наявні літературні дані свідчать, що дієтичні добавки суміші КЛК ізомерів знижують розвиток атеросклеротичних пошкоджень [Kritchevsky D. et al., 2002; 2004].

А. Лок і співавт. [Lock A. L. et al., 2005] провели дослідження впливу масла, натурально збагаченого ВК і РК, на рівень біомаркерів атеросклерозу. Раціони містили 0,2 % холестеролу і 20 % жиру у виді стандартного вершкового масла (контрольний) та 5 % стандартного і 15 % збагаченого масла (дослідний). Автори встановили багато позитивних ефектів згодовування збагаченого масла, зокрема, зниження рівня загального холестеролу, холестерол-ліпопротеїнів дуже низької і низької щільності в плазмі крові, що свідчить про те, що ВК і РК зменшують продукцію атерогенних ліпопротеїнів в печінці. Відношення між вмістом потенційно атерогенних ліпопротеїнів та ліпопротеїнів високої щільності в плазмі крові при згодовуванні збагаченого масла становило 0,60, тоді як при згодовуванні стандартного масла — 1,70.

У дослідах із використанням індивідуальних ізомерів, було показано, що цис-9, транс-11 і транс-10, цис-12 КЛК виявляють протилежний ефект на ліпіди крові людини: рівень триацилгліцеролів, загального холестеролу, ліпопротеїнів низької щільності та відношення ЛНЩ/ЛВЩ-холестерол у плазмі крові був нижчим при застосуванні РК, ніж при застосуванні транс-10, цис-12 КЛК [Tricon S. et al., 2004]. Джерелом РК в раціонах людини є яловичина і молочні продукти. В США з молоком і молочними продуктами споживачі отримують біля 70 % РК, а решту — з яловичим м’ясом [Ritzenhaler K. L. et al., 2001]. Після абсорбції із травного тракту транс-11 С18:1 може перетворитися в цис-9, транс-11 КЛК за дії Δ^9-десатурази в ендоцитах, адипоцитах і секреторних клітинах молочної залози корів [Bauman D. E. et al., 2001; Piperova L. S. et al., 2002]. Встановлено, що від 60 % [Griinari J. M. et al., 2000] до 90% [Bauman D. E. et al., 2003] РК ліпідів молока утворюється шляхом ендогенного синтезу. Тому одним із найбільш актуальних напрямів досліджень біохімії молока і фізіології лактації є пошук шляхів збагачення молока РК, а також її попередником — транс-11 С18:1. Дослідження в цьому напрямі включають вивчення механізмів її утворення в рубці і факторів, що зумовлюють максимальне її утворення та нагромадження; абсорбції в тонкому кишечнику; поглинання молочною залозою; десатурації ВК та використання в синтезі ліпідів молока [Dhiman T. R., 2000; Chouinzrd P. Y., 2001; Zheng H. C., 2005; Shingfield K. L.,2006; Abu Ghazaleh A. A., Buckles W. R., 2007; Abu Ghazalech A. A., Holmes L. D., 2007]. В організмі людини ВК також десатурується до РК [Bauman D. E. et al., 2007].

Регуляція поглинання попередників та синтезу жирних кислот у молочній залозі

Відомо, що жирні кислоти ліпідів молока за походженням поділяються на три групи: коротколанцюгові, які синтезуються de novo в секреторних клітинах молочної залози, середньоланцюгові, які синтезуються de novo, або поглинаються та довголанцюгові, які поступають із крові. Коротколанцюгові жирні кислоти (С4–С10) синтезуються в цитоплазмі секреторних клітин із поглинутих із крові ацетату, який утворюється в рубці в результаті ферментації вуглеводів, і β-гідрооксибутирату, який утворюється в стінці рубця з бутирату, що також утворюється в рубці [Jensen R. G., 2002]. De novo синтезовані жирні кислоти становлять приблизно 45 % від загальної кількості жирних кислот, а решту — поступає з

кормом у складі ліпідів [Moore J. H., Christie W. W., 1979]. Жирнокислотний склад ліпідів корму впливає на включення окремих жирних кислот у ліпідні фракції крові [Loor J. J., Herbein J. H., 2003]. Понад 95 % C18 і довших жирних кислот молока походять із ТАГ хіломікронів і ліпопротеїнів дуже низької щільності. Неестерифіковані жирні кислоти плазми крові також використовуються у синтезі жиру молока, особливо, в перші тижні лактації при негативному енергетичному балансі, що зумовлює мобілізацію ТАГ з жирової тканини. За нормального енергетичного балансу менше 15 % довголанцюгових жирних кислот, що поглинаються молочною залозою з крові, походять з ендогенного джерела [MacGibbon A. K. H., Taylor M. W., 2006; Palmquist D. L., 2006].

У складі молочного жиру є три групи жирних кислот, які проявляють взаємні корелятивні залежності щодо їх вмісту: перша група — це жирні кислоти C18, друга — C10–C16, вміст яких негативно корелює із C18 кислотами, третя група — C4–C10, які не проявляють високої корелятивної залежності з двома іншими групами [Palmquist D. L., 2006]. Ці кореляції є наслідком негативного впливу довголанцюгових жирних кислот (C18) на синтез de novo середньоланцюгових жирних кислот [Barber M. C. et al., 1997], а також зумовлені тим, що C4–C10 кислоти частково утворюються в результаті неповного окиснення довголанцюгових жирних кислот, а не шляхом їх синтезу [Palmquist D. L., Jenkins T. C., 1980].

Синтез молочного жиру є багатостадійним, а тому його регуляція включає ряд процесів, а саме, інтрацелюлярний транспорт жирних кислот та їхніх попередників, синтез жирних кислот de novo, десатурацію насичених жирних кислот, синтез ТАГ і секрецію жиру [Baumgard L. H. et al., 2002]. Проте регуляція взаємозв’язку гемодинаміки, використання субстратів в молочній залозі, швидкості молокоутворення і складу молока вивчені недостатньо. Нез’ясованими залишаються механізми скоординованої регуляції використання субстратів у синтезі компонентів молока, в тому числі й молочного жиру [Черепанов Г. Г., Макар З. Н., 2007]. Відомо, що швидкість кровотоку через молочну залозу є регульованою, вона змінюється залежно від дефіциту чи надлишку надходження попередників для синтезу компонентів молока [Cant J. P.et al., 1993; Mackle T. R. et al., 2000; Bequette B. J. et al., 2000]. Проте механізми регуляції потоку крові до молочної залози є не зрозумілі.

Концепцію регуляції потоку крові в молочній залозі було формалізовано в динамічних математичних моделях, зокрема в моделі Черепанова, в якій головним чинником контролю визнано енергетичний баланс секреторних клітин [Cherepanov G. G. et al., 2000]. Однак, виходячи із цієї моделі, інші регуляторні механізми повинні залежати від концентрації глюкози в крові, що не знайшло експериментального підтвердження [Cant J.P. et al., 2002].

Модель Д. Канта і Б. МакБрайда [Cant J. P., McBride B. W., 1995] в систему регуляції швидкості кровотоку включає крім рівня внутрішньоклітинного утворення АТФ і її утилізації, також закон діючих мас, швидкість чистого поглинання кожного метаболіту крові, що, в свою чергу, залежить від об’єму функціонуючих капілярів та тривалості транзиту через них, а також розподіл попередників для синтезу компонентів молока і для катаболічних шляхів. Цю модель було використано в експериментах при вивченні механізмів регуляції субстратного забезпечення секреторних клітин [Cant J. P. et al., 2002]. Експериментально показано, що зниження чи зростання постачання попередників компонентів молока до тканин молочної залози регулюється реципрокними змінами швидкості потоку крові і активності поглинання субстратів з метою забезпечення певного плато (setpoint) молочної продуктивності.

В іншій роботі групи авторів, до якої також входив Д. Кант [Purdie N. G. et al., 2008], було показано, що продукція молочного жиру не зазнає змін при підвищеній концентрації ацетату в крові та підвищеному його поглинанні молочною залозою. При цьому поглинання молочною залозою довголанцюгових жирних кислот і β-гідрооксибутирату не змінюється, однак спостерігається тенденція до підвищення поглинання глюкози, що, однак, не приводить до змін продукції лактози. Автори вважають, що надлишок глюкози окиснюється для продукції АТФ. Стосовно надлишку поглинутого ацетату тканиною молочної залози, то автори роблять висновок, що він може спрямовуватись в жирову тканину молочної залози.

Це служить підтвердженням існування певного плато (setpoint) молочної продуктивності, відповідно до якого забезпечується регуляція використання субстратів. Слід зазначити, що експериментально отримані дані не завжди відповідають прогнозам математичних моделей як щодо кількості поглинутих попередників, так і щодо продукції компонентів молока відповідно до кількості поглинутих субстратів [Purdie N. G. et al., 2008].

Забезпечення функціонального плато в молочній залозі контролюється системою, яка «відслідковує» баланс між швидкістю притоку субстратів і швидкістю макромолекулярних синтезів та забезпечує динамічну рівновагу метаболічних перетворень, тобто існує спряжена регуляція постачання субстратів та метаболізму [Черепанов Г. Г., Макар З. Н., 2007]. На жаль, значний експериментальний матеріал стосовно багаторівневої регуляції субстратного забезпечення та синтетичної функції молочної залози нині не дозволяє створити цілісну узгоджену картину, а, тим більше, запропонувати кількісні параметри для її характеристики [Purdie N. G. et al., 2008].

Щодо поглинання довголанцюгових жирних кислот секреторними клітинами, то, наприклад, при зростанні концентрації глюкози в крові отримано інші показники, ніж передбачали кінетичні моделі, рівень їхнього поглинання знизився вдвічі порівняно з іншими попередниками [Cant J. P. et al., 2002]. Автори пояснюють це зниженням активності ліпопротеїнліпази в капілярах секреторної тканини молочної залози у відповідь на підвищення концентрації глюкози в крові. Молочножирову депресію у корів при підвищених дозах концентратів пов’язують із зниженням активності ліпопротеїліпази в тканині молочної залози [Emery R. S., 1973].

При згодовуванні ліпідних добавок активність ліпопротеїнліпази в молочній залозі щурів зростає [Del Prado M. et al., 1999], тоді як у корів при додаванні 1,5 або 3 % захищеної олії до раціону її активність в тканині молочної залози не змінюється [Ahnadi C. E. et al., 2002]. Ліпопротеїнліпаза локалізована на люмінальній поверхні ендотелію капілярів, хоча гідроліз ліпідів може відбуватися і в середині клітин [Черепанов Г. Г., Макар З. Н., 2007].

Вузьким місцем у розумінні регуляції постачального кровотоку надалі залишається кінцева стадія, яка забезпечує поступлення метаболітів із крові в клітину [Черепанов Г. Г., Макар З. Н., 2007]. Постулюється механізм транспорту гідрофобних молекул жирних кислот, який включає латеральну дифузію в плазматичній мембрані клітин ендотелію і через точки контакту з сусідніми клітинами до базальної мембрани секреторних клітин [Черепанов Г. Г., Макар З. Н., 2007].

Деякі автори вважають, що інтенсивність поглинання жирних кислот секреторними клітинами молочної залози може залежати від наступних процесів — інтрацелюлярної дифузії або від зв’язування їх у процесі дифузії екстрацелюлярним альбуміном та інтрацелюлярним зв’язуючим жирні кислоти протеїном (FABP) [Veerkamp J. H. et al., 1991]. Однак, на думку інших авторів, переносно-залежний транспорт може бути надто повільним для забезпечення надходження жирних кислот в секреторні клітини [Hajri T., Abumrad N. A., 2002] Є також дані про особливу роль у транспорті жирних кислот специфічного протеїну — транслокатора жирних кислот (FAT, CD 36), який взаємодіє із інтрацелюлярним FABP [Barber M. C. et al., 1997].

FABPs, які включені у трансмембранний і інтрацелюлярний транспорт жирних кислот, є групою тканинноспецифічних білків, що зв’язують довголанцюгові жирні кислоти (C16–C20) з високою спорідненістю і молярною стоіхіометрією 1:1. Вища спорідненість характерна для ненасичених жирних кислот. Крім транспортної функції ці білки виконують роль модуляторів специфічних ферментів ліпідного метаболізму, регуляторів експресії відповідних генів і відповідають за підтримання рівня жирних кислот у клітинних мембранах [Storch J., Thumser A. E. A., 2000].

Раніше основну роль у регулюванні концентрації і транспорті жирних кислот у цитоплазму клітин відводили ацил-КоА-зв’язуючим білкам (ACBP) [Knudsen J. et al., 2000]. Ці білки зв’язують жирні кислоти із спорідненістю в десять разів вищою, ніж FABPs, тобто вони є більш ефективними у захисті мембран від пошкоджуючих впливів. Концентрацію ацил-КоА в клітинах регулює багато факторів. За умов, коли концентрація ACBP є

недостатньою для зв'язування довголанцюгових ацил-КоА, FABPs виконують функцію буферу, а також захищають мембрани від пошкоджень.

Оскільки концентрація CoA-SH є дуже низькою, лімітуючою ланкою у швидкості поглинання жирних кислот є швидкість включення ацил-CoA у триацилгліцероли, тобто звільнення CoA-SH для ацил-CoA синтетази, завдяки чому звільняється місце для зв'язування нової жирної кислоти. При відсутності інтрацелюлярного вільного місця для зв'язування жирних кислот після їх звільнення з ТАГ плазми крові, вони не використовуються молочною залозою [Palmquist D. L. 2006]. Встановлено, що до 40 % жирних кислот, які утворюються при гідролізі ТАГ, не поглинаються секреторними клітинами, а поступають у венозну кров [Shennan D. B., Peaker M., 2000].

У синтезі de novo жирних кислот в секреторних клітинах молочної залози у жуйних ацетат і β-гідрооксибутират є головним джерелом карбонів, тоді як глюкоза і ацетат — джерелом відновлювальних еквівалентів [Bauman D. E., Davis C. L., 1974]. У нежуйних тварин головним джерелом як карбону, так і відновлювальних еквівалентів для синтезу жирних кислот є глюкоза.

Швидкість синтезу жирних кислот залежить від активності ацетил-CoA-карбоксилази, вона є лімітуючим ферментом. Регуляція ацетил-CoA-карбоксилазної активності клітин молочної залози вивчена значно менше, ніж інших тканин, оскільки високий вміст сполучної тканини в молочній залозі корів вимагає звільнення від неї колагеназою з метою виділення секреторних клітин, що часто приводить до руйнування клітинних мембран, через які реалізуються гормональні сигнали [Palmquist D. L., 2006].

Довголанцюгові С18 жирні кислоти інгібують ацетил-КоА-карбоксилазу, через те вони є потужними інгібіторами синтезу de novo жирних кислот в молочній залозі [Chilliard Y. et al., 2003], внаслідок чого зменшується потреба у відновлювальних еквівалентах. Це приводить до зменшення метаболізму глюкози і збільшення використання її в синтезі лактози [Cant J. P. et al., 1993].

Встановлено, що при інфузії транс-10, цис-12 С18:2 значно підвищується рівень цитрату в молоці, причому зростання відбувається лінійно із зростанням кількості цього ізомеру КЛК [Romo G. A. et al., 2000; Mackle T. R. et al., 2003; Kay J. K. et al., 2007], що свідчить про інгібування синтезу жирних кислот de novo [Faulkner A., Pollok H. T., 1989].

При вивченні впливу жирових добавок до раціону кіз [Bernard L. et al., 2005] на активність основних ферментів, що беруть участь у синтезі молочного жиру, та на рівень мРНК, який контролюється експресією відповідних генів, істотних змін не виявлено. Активність ферментів, що каталізують відновлення НАДФ, при цьому також істотно не змінюється. Відсутність значних змін активності ключових ферментів синтезу ліпідів та рівня відповідних мРНК однак супроводжується незначним (в межах 20 %) зниженням секреції жирних кислот С4–С16 молочною залозою у кіз [Bernard L. et al., 2005]. Однак при включенні кормових жирів із високим вмістом ПНЖК до раціонів корів встановлено інгібування ацетил-КоА карбоксилази і жирнокислотної синтази в тканині молочної залози, що може бути наслідком інгібуючої дії транс-ізомерів С18:1 і С18:2, утворених в рубці [Piperowa L. S. et al., 2000]. Показано, що жирові добавки у виді насіння олійних також викликають зниження в молочному жирі корів частки кислот С10–С16 [Цісарик О. Й., 2004; Tsisaryk O., 2004]. Таке інгібування виявлено також в умовах in vitro: встановлено, що в культурі клітин молочної залози транс-11 С18:1 знижує активність ацетил-КоА карбоксилази і жирнокислотної синтази на відміну від олеїнової кислоти [Jayan G.C., Herbein J.H. 2000]. В молочній залозі щурів, яким згодовували суміш транс-ізомерів ПНЖК, також виявлено зменшення синтезу ліпідів [Assumpcao R. P. et al., 2002]. Додавання риб'ячої олії до раціонів корів приводить до зниження рівня мРНК ацетил-КоА карбоксилази і жирнокислотної синтази в тканині молочної залози, внаслідок чого на 38 % зменшується синтез С4—С16 жирних кислот [Ahnadi C. E. et al., 2002].

Таким чином, механізм, за яким жирові добавки інгібують синтез і зменшують секрецію жирних кислот у молочній залозі, пов'язаний із рівнем експресії генів, які кодують ферменти, включені у поглинання жирних кислот і синтез жирних кислот de novo. Інші фактори, такі як локалізація ферментів у клітині та доступність субстратів, також відіграють

значну роль у регуляції активності ферментів, що контролюють синтез ліпідів в секреторному епітелії молочної залози [Bernard L., et al., 2005].

Показано, що регулювання синтезу жирних кислот в молочній залозі ізомерами КЛК включає їх вплив на синтез мРНК ключових ферментів цього процесу, а також вплив на пероксимальні проліфераторні рецептори і стерол регуляторні елемент-зв'язуючі протеїни у факторах ядерної транскрипції [Jenkins T. C., McGuiret M. A., 2006].

Регуляція довжини ланцюга синтезованої жирної кислоти

Використання ацетил- і малоніл- субстратів у синтезі жирних кислот каталізується ацилтрансферазою, каталітична дія якої зростає при збільшенні довжини ланцюга від С2 до С12, що свідчить про більш повільну кетоацилсинтазну реакцію на початку нарощування ланцюга. Коефіцієнти діючих мас для ланцюгів, довших від С12, зменшуються при незначній акумуляції С18 [Smith S. et al., 2003].

Регуляторну функцію довжини ланцюга синтезованої жирної кислоти в молочній залозі жуйних має білок ацилтіоестераза I, який зв'язаний із жирнокислотною синтазою, що відповідає за синтез коротколанцюгових жирних кислот. У нежуйних тварин таку функцію виконує тіоестераза II, яка відповідає за синтез середньоланцюгових жирних кислот, проте не зв'язана із жирнокислотною синтазою, [Barber M. C. et al., 1997].

Ензиматичне видовження вуглецевого ланцюга жирних кислот відбувається в мікросомальній фракції і в мітохондріях клітини. У мікросомальній фракції клітини вуглецеві ланцюги насичених жирних кислот довжиною С16—С18 видовжуються шляхом послідовного приєднання двовуглецевих фрагментів в реакції з малоніл-КоА. Цей метаболічний шлях за деякими рисами подібний до синтезу de novo, але в ньому компоненти реакцій не зв'язуються з АПБ. У мітохондріях видовжується вуглецевий ланцюг насичених і ненасичених жирних кислот довжиною С12–С16. Основними продуктами при цьому є жирні кислоти з довжиною ланцюга С18, С20, С22, С24 [Palmquist D. L., 2006]. Синтез жирних кислот забезпечує органну і видову специфічність ТАГ. При зменшенні кількості коротколанцюгових жирних кислот і збільшенні кількості довголанцюгових жирних кислот компенсаторно зростає кількість ненасичених жирних кислот з метою забезпечення рідкого стану ТАГ при температурі тіла [Jensen R.G. , 2002].

Процеси десатурації в секреторних клітинах молочної залози забезпечують перетворення насичених жирних кислот, які утворились у результаті рубцевого біогідрогенування, в ненасичені. Дослідження останніх років спрямовані на пошук шляхів підвищення активності Δ^9-десатурази з метою зниження ступеня насиченості жирних кислот у молочному жирі. Δ^9-десатураза відіграє важливу роль у регуляції плинності ТАГ молока завдяки утворенню цис-подвійних зв'язків у жирних кислотах, які знижують їх точку плавлення. Відношення С14:0/С14:1; С18:0/С18:1; транс-11 С18:1/ цис-9, транс-11 С18:2 використовується як десатуразний індекс при оцінці Δ^9- десатуразної активності [Baumgard L.H. et al., 2002]. Рівень мРНК СКД корелює із активністю СКД [Bernard L. et al., 2005].

Стосовно регуляції Δ^9- десатуразної активності у молочній залозі, то основні результати отримано в дослідах на гризунах. Зокрема, встановлено, що її активність не регулюється алостерично продуктами реакції чи субстратами. Однак, Δ^9-десатураза регулюється глюкозою і ПНЖК, а також гормонами — інсуліном і глюкагоном [Ntambi J.M., Miyazaki M., 2004]. Білок ферменту має відносно короткий період піврозпаду — біля 4 годин, і тому генна транскрипція є основним шляхом регуляції його активності [Ozols J., 1997]. Жирові добавки або знижують рівень мРНК СКД, активність СКД і Δ^9-десатуразне відношення або викликають тенденцію до їхнього зниження у молочній залозі кіз [Bernard L. et al., 2005], що зумовлено негативним впливом ПНЖК раціону, а також продуктами рубцевого біогідрогенування (транс-ізомерами), тобто має місце їхній взаємний вплив.. Показано, що жирові добавки приводять до зниження десатуразної активності у тканині молочної залози, про що свідчить зниження відношення С18:1/С18:0 жирних кислот у жирі молока корів [Цісарик О. Й., 2004; Tsisaryk O., 2004].

Встановлено негативний вплив риб'ячої олії (довголанцюгових жирних кислот n-3 С20:5, С22:6) на експресію гена стеароїл-СоА десатурази (СКД) в молочній залозі корів

[Ahnadi C. E. et al., 2002]. Транс-10, цис-12 18:2 знижує експресію гена мРНК СКД, тоді як цис-9, транс-11 такого ефекту не проявляє [Ntambi J. M., Miyazaki M., 2004].

Слід відзначити, що внаслідок використання різних методів при дослідженні СКД активності in vitro (рівень мРНК) і in vivo (співвідношення між жирними кислотами) отримані результати не завжди строго узгоджуються. Це зумовлено тим, що співвідношення цис-9 мононенасичена/насичена жирна кислота може залежати від факторів, інших ніж активність СКД, наприклад від точності визначення концентрації цис-9 ізомерів, диференційованого поглинання окремих жирних кислот у різних співвідношеннях молочною залозою і обмеженими даними про рівень мРНК СКД в умовах in vivo [Bernard L. et al., 2005].

Модифікація жирнокислотного складу молочного жиру повинна здійснюватись в напрямі зменшення частки насичених жирних кислот, особливо середньоланцюгових, та збільшенні ненасичених жирних кислот, особливо ВК і РК. Кормові жирні кислоти здійснюють значний вплив на жирнокислотний склад ліпідів молока [Grummer R. R., 1991; Palmquist D. L. et al., 1993; Kennelly J. J., 1996; Chilliard Y. et al., 2000; 2001]. Комерційні жирові добавки, які використовують в зарубіжних країнах для підвищення енергетичної цінності раціонів, складаються, головним чином, із тваринних жирових субпродуктів з високим вмістом насичених жирних кислот. Включення їх до раціонів корів викликає зниження вмісту жиру в молоці, що зумовлено зростанням кількості транс-10 С18:1 в крові і супроводжується зростанням вмісту цього ізомеру в молочному жирі [Onetti S. G., 2002]. Використання рослинних олій в годівлі корів пов'язано із інгібуванням рубцевої мікрофлори, а використання насіння олійних, внаслідок повільнішого звільнення ТАГ, здійснює менш згубний вплив на екосистему рубця, а тому має великі перспективи.

O. J. Tsisaryk, G. V. Dronyk

THE FATTY ACIDS COMPOSITION OF BOVINE MILK FAT

S u m m a r y

Data from recent publications and author's results about composition, content and properties milk fatty acids are presented in the article. New data about composition and amounts of different positional and geometric isomers of unsaturated fatty acids in bovine milk fats are given. Health effects of biological active milk fatty acids are described. Recent creations about regulation of absorbed of substrates and synthesis fatty acids in the mammary cells are presented. The problems of milk fatty acids' modification for increasing its biological value are discussed.

Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology the S. Z. Gzhytskyj name

Bukovynskyy Institute AIP

О. И. Цисарик, Г. В. Дроник

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МОЛОЧНОГО ЖИРА КОРОВ

А н н о т а ц и я

В статье обобщенные имеющиеся в литературе данные и результаты исследований автора о составе, количестве и свойствах жирных кислот молока коров. Представлены новые данные о составе и содержании ненасыщенных жирных кислот разных позиционных и пространственных изомерных форм в составе молочного жира. Охарактеризовано влияние на здоровье человека биологически активных жирных кислот молока. Проанализированы современные представления о регуляции поглощения предшественников и синтезе жирных кислот в секреторных клетках молочной железы. Рассмотрены подходы относительно

модификации жирнокислотного состава молочного жира с целью повышения его биологической ценности.

1. *Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П.* Руководство по биологически активным пищевым добавкам. — М.: Триада-Х, 2001. — 232 с.
2. *Горбатова К. К.* Физико–химические и биохимические основы производства молочных продуктов. — СПб.: ГИОРД, 2004. — 362 с.
3. *Тепел А.* Химия и физика молока. — М.: Пищевая промышленность, 1979. — 624 с.
4. *Цісарик О. Й., Дубинка І. А.* Ліпіди та жирнокислотний склад молока при згодовуванні високопродуктивним лактуючим коровам борошна з насіння ріпаку безерукових сортів // Бюлетень Інституту біології тварин. — 2004. — 5(№5). — С.139–143.
5. *Черепанов Г. Г., Макар З. Н.* Сопряженная регуляция органного кровотока и метаболизма сереторных клеток молочной железы: Анализ проблемы // Успехи физиол. наук. — 2007. — 30. — С. 74–85.
6. *Abu Ghazaleh A. A., Buckles W. R.* The effect of solids dilution rate and oil source on trans C18:1 and conjugated linoleic acid production by ruminal microbes in continuous culture // J. Dairy Sci. — 2007. — 90. — P. 963–969.
7. *Abu Ghazalech A. A., Holmes L .D.* Diet supplementation with fish oil and sunflower oil to increase conjugated linoleic acid levels in milk fat of partially grazing dairy cows // J. Dairy Sci. — 2007. — 90. — P. 2897–2904.
8. *Achman R. G.* The dichotomy of the trans- ethylenic bond in our foods // Eur. J. Lipid Sci. — 2000. — 102. — P. 630–632.
9. *Ahnadi C. E., Beswick N., Delbecchi I., Kennelly J. J., Lacasse P.* Addition of fish oil to diets for dairy cows. II7 Effects on milk fat and gene expression of mammary lipogenic enzymes // J. Dairy Res. — 2002. — 69. — P. 521–531.
10. *Allinson D. B., Egan S. K., Barraj L. M. et al.* Estimated intakes of trans fatty and other fatty acid in the US population // J. Am. Diet Assoc. — 1999. — 99. — P. 166–174.
11. *Assumpcao R. P., Santos F. D., Setta C. L. et al.* Trans–fatty acids maternal diet may impair lipid biosynthesis in mammary gland of lactating rats // Ann. Nutr. Metah. — 2002. — 46. — P. 169–175.
12. *Baer R. J., Ryali J., Schingoethe D. J.et al.* Composition and properties of milk and butter from cows fed fish oil // J. Dairy Sci. – 2001. – 84. – P. 345–353.
13. *Bagga D., Capone S., Wang H. J. et al.* Dietary modulation of omega-3/omega-6 polyunsaturated fatty acid ratios in patients with breast cancer // J. Natl. Cancer Inst. - 1997. - 89. - P. 1123-1131.
14. *Barber M. C., Clegg R. A., Travers M. T., Vernon R. G.* Lipid metabolism in the lactating mammary gland // Biochim. Biophys. Acta. — 1997. — 1347. — P. 101–126.
15. *Bauman D. E., Corl B. A., Baumgard L. H., Griinari J. M.* Conjugated linoleic acid (CLA) and the dairy cow / In Recent Advances in Animal Nutrition, ed. by Garnsworthy P.C. and Wiseman J. — Nottingham, 2001. — P. 221–250.
16. *Bauman D. E., Corl B. A., Peterson D.* The biology of conjugated linoleic acid in ruminants / In Advances in Conjugated Linoleic Acid Reseach, Ed. by Sebedio J.L., Christie W., Adlof R. — Champaign:AOCS Press. — 2003. — P. 146–173.
17. *Bauman D. E., Davis C. L.* Biosynthesis of milk fat / In Lactation by Larson B.L. and Smith V.R. eds. Vol. II. — New York: Academic Press. — 1974. — P. 31–75.
18. *Bauman D. E., Lock A. L.* Conjugated linoleic acid: Biosynthesis and nutritional significance / In Advanced Dairy Chemistry Vol. 2: Lipids, 3rd ed. Ed by Fox P. F. and McSweeney P. L. H. — New York: Springer, 2006. — P. 93–136.
19. *Bauman D. E., Tyburczy C., O'Donnel A. M., Lock A. L.* Production and use of high foods in human health // J. Dairy Sci. — 2007. — 90(Suppl.1). — P. 429(Abstr.).
20. *Baumgard L. H., Matitashvili E., Corl B. A., Dwyer D .A., Bauman D. E.* trans–10, cis–12 Conjugated linoleic acid decreases lipogenic rates and expression of genes involved in milk synthesis in dairy cows // J Dairy Sci. — 2002. — 85. — P. 2155–2163.
21. *Belobrajdic D. P., NcIntosh G. H.* Dietary butyrate inhibits NMU–induced mammary cancer in rats // Aust. J. Dairy Technol. — 2000. — 36. — P. 37–47.

22. *Belury M. A.* Dietary conjugated linoleic acid un health: Physiological effects and mechanisms of action // Ann. Rev. Nutr. — 2002. — P. 505–531

23. *Bequette B. J., Hanigan M. D., Calder A. G. et al.* Amino acid exchange by the mammary gland of lactating goats when histidine limits milk production // J. Dairy Sci. — 2000. — 83. — P. 765–775.

24. *Bernard L., Rouel J., Ferlay A.et al.* Mammary lipid metabolism and milk fatty acid secretion in alpine goats fed vegetable lipids // J. Dairy Sci. — 2005. — 88. — P. 1478–1489.

25. *Bobe G., Zimmerman S., Hammond E. G.et al.* Butter composistion and texture from cows with different milk fatty acid compositions fed fish oil or roasted soybeans // J. Dairy Sci. — 2007. — 90. P. 2596–3603.

26. *Cant J. P., DePeters E. J., Baldwin R. L.* Mammary uptake of energy metabolites in dairy cows fed fat and its relationship to milk protein depression // J. Dairy Sci. — 1993. — 76. — P. 2254–2265.

27. *Cant J. P., McBride B. W.* Mathematical analysis of the relationship between blood flow and uptake of nutrients in the mammary glands of a lactating cow // J. Dairy Res. — 1995. — 62. — P. 405–422.

28. *Cant J. P., Trout D. R., Qiao F., Purdie N. G.* Milk synthetic response of the bovine mammary gland to an increase in the local concentration of arterial glucose // J. Dairy Sci. — 2002. — 85. — P. 494–503.

29. *Chen S., Bobe G., Zimmerman S. et al.* Physical and sensory properties of dairy products from cows with various milk fatty acid compositions // J. Agric. Food Chem. — 2004. — 52. — P. 3422–3428.

30. *Cherepanov G. G., Danfaer A., Cant J. P.* Simulation analysis of substrate utilization in the mammary gland of lactating cows // J. Dairy Res. — 2000. — 67. — P. 171–188.

31. *Chilliard Y., Ferlay A., Doreau M.* Effect of different types of forages, animal fat or marine oils in cow's diet on milk fat secretion and composition, especially conjugated linoleic acid (CLA) and polyunsaturated fatty acids // Livest. Prod. Sci. — 2001. — 70. — P. 31–48.

32. *Chilliard Y., Ferlay A., Mansbridgt R. M., Doreau M.* Ruminant milk fat plasticity: nutritional control of saturated, polyansaturated, trans and conjugated fatty acids // Am. Zootech. — 2000. — 49. — P. 181–205.

33. *Chilliard Y., Ferlay A., Rouel J., Lamberet G.* A review of nutritional and physiological factors affecting goat milk lipid synthesis and lipolysis // J. Dairy Sci. — 2003. — 86. — P. 1751–1770.

34. *Cunningham D. C., Harrison L. Y., Shultz T. D.* Proliferative responses of normal human mammary and MCF–7 breast cancer cells to linoleic acid, conjugated linoleic acid and eicosanoid synthesis inhibitors in culture // Anticancer Res. — 1997. — 17. — P. 197–204.

35. *Del Prado M., Villalpando S., Gordilo J., Hernandez–Montes H.* A high dietary lipid intake during pregnancy and lactation enhances mammary gland lipid uptake and lipoprotein lipase activity in rats // J. Nutr. — 1999. — 129. — P. 1574–1578.

36. *Dhiman T .R., Satter L. D., Pariza M. W. et al.* Conjugated linoleic acid (CLA) content of milk from cows offered diets rich in linoleic and linolenic acid // J.Dairy Sci. – 2000. – 83. – P. 1026–1027.

37. *Emery R. S.* Biosynthesis of milk fat // J. Dairy Sci. — 1973. — 56. — P. 1187–1195.

38. *Faulkner A., Pollok H. T.* Changes in the concentration of metabolites in the milk from cows fed diets supplemented with soybean oil or fatty acids // J. Dairy Sci. – 1989. – 56. – 179–183.

39. *Fernandez M. L., West K. L.* Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids // J. Nutr. 2005. — 135. — P. 2075–2078.

40. *Garton G. A.* The composition and biosynthesis of milk lipids // J. Lipid Res. — 1963. — 4. — P. 237–254.

41. *Griinari J. M., Corl B. A., Lacy S. H. et al.* Conjugated linoleic acid is synthesized endogenously in lactating dairy cows by Δ^9–desaturase // J. Nutr. — 2000. — 130. — P. 2285–2291.

42. *Grummer R. R.* Effect of feed on the composition of milk fat // J. Dairy Sci. — 1991. — 74. — P. 3244–3257

43. *Hajri T., Abumrad N. A.* Fatty acid transport across membranes: Relevance to nutrition and metabolic pathology // Am. Rev. Nutr. — 2002. — 22. — P. 383–415.

44. *Hedegaard R. V., Kristensen D., Nielsen J. H. et all.* Comparison of descriptive sensory analysis and chemical analysis for oxidative change in milk // J. Dairy Sci. — 2006. — 89. — P. 495–504.

45. *Hillbrick G., Augustin M. A.* Milkfat characteristics and functionality: Opportunities for improvement // Aust. J. Dairy Technol. — 2002. — 57. — P. 45–51.

46. *Holman R. T., Push F., Svingen B., Dutton H. T.* Unusual isomeric polyunsaturated fatty acids in liver phospholipids of rats fed hydrogenated oil // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1991. — 88. — P. 4380–4834.

47. *Houseknecht K. L., Vanden Heuvel J. P., Moya–Camarena S. Y. et al.* Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in Zucker diabetic fatty rat // Biochim. Biophys. Acta. — 1998. — 244. — P. 678–682.

48. *Ip C., Juang C., Thompson H. J., Scimeca J. A.* Retention of conjugated linoleic acid in the mammary gland is associated with tumor inhibition during the post–initiation phase of carcinogenesis // Carcinigenesis. — 1997. — 18. — P. 755–759.

49. *Ip C., Scimeca J. A., Thompson H.* Effect if timing and duration of dietary conjugated linoleic acid on mammary cancer prevention // Nutr. Cancer. — 1995. — 24. — P. 241–247.

50. *Ip C., Singh M., Thompson H. J., Scimeca J. A.* Conjugated linoleic acid suppresses mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat // Cancer Res. — 1994. — 54. — P. 1212–1215.

51. *Jayan G. C., Herbein J. H.* Healthier dietary fat using trans–vaccenic acid // Nutr. Food Sci. — 2000. — 30. — P. 304–309.

52. *Jenkins T. C., McGuiret M. A.* Major advances in nutrition: Impact on milk composition // J. Dairy Sci. — 2006. — 89. — P. 1302–1310.

53. *Jensen R. G.* Invited reviw: The composition of bovine milk lipids: january 1995 to december 2000 // J. Dairy Sci. — 2002. — 85. — P. 295–350.

54. *Jensen R. G., Ferris A. M., Lammi–Keefe C. J.* The composition of milk fat // J. Dairy Sci. — 1991. — 74. — P. 3228–3243.

55. *Jonez D. F., Weiss W. P.* Effects of feeding dairy cows differing concentration of tallow and fish oil on milk yield and composition // Reseach and reviews. The Ohio State Univ., Dep. Anim. Sci. – 1998. – P. 108–111.

56. *Kay J. K., Mackle T. R., Bauman D. E. at al.* Effects of a supplement containing trans–10, cis–12 conjugated linoleic acid on bioenergetic and milk production parameters in grazing dairy cows offered ad libitum or restricted pasture // J. Dairy Sci. — 2007. — 90. — P. 721–730.

57. *Kennelly J. J.* The fatty acid composition of milk fat as influenced by feeding oilseeds // Anim. Feed Sci. Technol. — 1996. — 60. — P. 137–152.

58. *Knudsen J., Neegaard T. B. F., Gaigg B.et al.* Role of acyl–CoA binding protein in acyl–CoA metabolism and acyl–CoA– mediated cell signaling // J. Nutr. — 2000. — 130. — P. 294S–298S.

59. *Kramer J. K. G., Parodi P. W., Jensen R. G., et al.* Rumenic acid: A proposed common name for the major conjugated linoleic acid isomer found in natural products // Lipids. - 1998. - 33. - P. 835.

60. *Kritchevsky D., Tepper S. A., Wright S., Czarnecki S. K.* Influence of graded levels of conjugated linoleic acid (CLA) on experimental atherosclerosis in rabbits // Nutr. Res. — 2002. — 22. — P. 1275–1279

61. *Kritchevsky D., Tepper S. A., Wright S. et al.* Conjugated linoleic acid isomer effects in atherosclerosis: Growth and regression of lesions // Lipids. — 2004. — 39. — P. 611–616.

62. *Larsen T. M., Toubro S., Astrup A.* Efficiency and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: Evidence from animal and human studies // J. Lipid Res. — 2003. — 44. — 2234–2241.

63. *Lock A. L., Horne C. A. M., Bauman D. E., Salter A. M.* Butter naturally enriched in conjugated linoleic acid and vaccenic acid alters tissue fatty acids and improves the plasma lipoprotein profile in cholesterol–fed hamster // J. Nutr. 2005. — 135. — P. 1934–1939.

64. *Loor J. J., Herbein J. H.* Reduced fatty acid synthesis and desaturation due to exogenous trans-10, cis-12–CLA in cows fed oleic or linoleic oil // J. Dairy Sci. — 2003. — 86. — P. 1354–1369.

65. *MacGibbon A. K. H., Taylor M. W.* Composition and strucrure of bovine milk lipids / In Advanced Dairy Chemistry Vol. 2: Lipids, 3rd ed. Ed by Fox P. F. and McSweeney P. L. H. — New York: Springer, 2006. — P. 1– 42.

66. *Mackle T. R., Dwyer D. A., Ingvarsten K. L. et al.* Effects of insulin and postruminal supply of protein on use of amino acids by the mammary gland for milk protein synthesis // J. Dairy Sci. — 2000. — 83. — P. 93–105.

67. *Mackle T. R., Kay J. K., Auldist M. J. et al.* Effects of abomasal infusion of conjugated linoleic acid on milk fat concentration and yield from pasture–fed dairy cows // J. Dairy Sci. — 2003. — 86. — P. 644–652.

68. *Mensink R. P., Katan M. B.* Trans monounsaturated fatty acid in nutrition and their impact on serum lipoprotein levels // Prog. Lipid Res. — 1993. — 32. — P. 111–122.

69. *Mensink R. P., Zock P. L., Kester D. M., Katan M. B.* Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: A meta–analysis of 60 controlled trials // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — 77. — P. 1146–1155.

70. *Moate P. J., Chalupa W., Boston R. C., Lean I. J.* Milk fatty acids. I. Variation in the concentration of individual fatty acids in bovine milk // J. Dairy Sci. — 2007. — 90. — P. 4730–4739.

71. *Moore J. H., Christie W. W.* Lipid metabolism in the mammary galnd of ruminant animals // Prog. Lipid Res. — 1979. — 17. — P. 347–395.

72. *Ntambi J. M., Miyazaki M.* Regulation of stearoyl–CoA desaturase and role in metabolism // Prog. Lipid Res. — 2004. — 43. — P. 91–104.

73. *Onetti S. G., Shaver R. D., McGuire M. A.et al.* Effect of supplemental tallow on performance of dairy cows fed diets with different corn silage: alfalfa silage ratios // J. Dairy Sci. — 2002. — 85. — P. 632–641.

74. *Ozols J.* Degradation of hepatic stearoyl CoA Δ^9–desaturase // Mol/ Biol. Cell. — 1997. — 8. — P. 2281–2290.

75. *Palmquist D. L.* Milk fat: Origin of fatty acids and influence of nutritional factors thereon / In Advanced of Dairy Chemistry, Volume 2: Lipids, 3rd ed. Ed by Fox P. F. and McSweeNew P. L. H. — New York: Springer, 2006. — P. 43–91.

76. *Palmquist D. L., Beaulie A. D., Barbano D. M.* Feed and animal factors influencing milk fat composition // J. Dairy Sci. — 1993. — 76. — P. 1753–1770.

77. *Palmquist D. L., Jenkins T. C.* Fat in lactation rations for dairy: A review // J. Dairy Sci. — 1980. — 63. — P. 1–14.

78. *Pariza M. W.* The biologocal activities of conjugated linoleic acid / In Advances in Conjugated Linoleic Acid Research. Ed. by Yurawech M. P., Mossoba M. M., Kramer J. K. G., Pariza M. W., Nelson G. Vol.1. — Champaign, Il: AOCS Press, 1999. — P. 12–20.

79. *Parodi P. W.* Conjugated octadecadienoic acids in milk fat // J. Dairy Sci. — 1977. — 60. — P. 1150–1153.

80. *Parodi P. W.* Dairy product consumption and the risk of breast cancer // J. Am. Col. Nutr. — 2005. — 25. — P. 556S–568S.

81. *Parodi P. W.* Nutritional significance of milk lipids / In Advanced Dairy Chemistry Vol. 2: Lipids, 3rd ed. Ed by Fox P. F. and McSweeney P. L. H. — New York: Springer, 2006. — P. 601–639.

82. *Piperova L. S., Sampugna J., Teter B. B. et al.* Duodenal and milk trans octadecenoic acid and conjugated linoleic scid (CLA) isomers indicate that postabsorptive synthesis is the predominant source of cis–9–cintaining CLA in lactating dairy cows // J. Nutr. — 2002. — 132. — P. 1235–1241.

83. *Piperova L. S., Teter B. B., Bruckental I. et al.* Mammary lipogenic enzyme activity, trans fatty acids and conjugated linoleic acids are altered in lactating dairy cows fed a milk fat–depressing diet // J. Nutr. — 2000. — 130. — P. 2568–2574.

84. *Precht D., Molkentin J.* Rapid analysis of the trans–octadecenoic acid in milk fat // Int. Dairy J. — 1996. — 6. — P. 791–809.

85. *Precht D., Molkentin J.* Trans unsaturated fatty acids in bovine milk fat and dairy products // Eur. J. Lipid Sci. Technol. — 2000. — 102. — P. 635–639.

86. *Precht D., Molkentin J.* Trans–geometrical and positional isomers of linoleic acid including conjugated linoleic acid (CLA) in German milk and vegetable fats // Fett/Lipid. — 1997. — 99. — P. 319–326.

87. *Precht D., Molkentin J., Destaillats F., Wolf R. L.* Comparative studies on individual isomeric 18:1 acids in cow, goat, and ewe milk fat // Lipids. - 2001. - 36. - P. 827-832

88. *Purdie N. G., Trout D. R., Poppi D. P., Cant J. P.* Milk synthetic response of the bovine mammary gland to an increase in the local concentration of amino acids and acetate // J. Dairy Sci. — 2008. — 91. — P. 218–228.

89. *Ratnayake W. M. N., Pelletier G.* Positional and geometric isomers of linoleic acid in partially hydrogenated oils // J. Am. Oil Chem. Soc. — 1992. — 69. — P. 95–105.

90. *Ritzenhaler K. L., McGuire M. K., Falen R. et al.* Estimation of conjugated linoleic acid intake by written dietary assesment methodologies underestimates actual intake evaluated by food duplicate methodology /. // J. Nutr. — 2001. — 131. — P. 1548–1554.

91. *Romo G. A., Erdman R. A., Teter B. B. et al.* Milk composition and apparent digestibilities of dietary fatty acids in lactating dairy cow's abomasally infused with cis or trans fatty acids. – J. Dairy Sci. – 2000. – 83. – P. 2609–2619.

92. *Ryhanen E.–L., Tallavaara K., Griinari J. M. et al.* Production of conjugated linoleic acid enriched milk and dairy products from cows receiving grass silage supplemented with a cereal–based concentrate containing rapeseed oil // Int. Dairy J. — 2005. — 15. — P. 207–217.

93. *Shennan D. B., Peaker M.* Transport of milk constituents by the mammary gland // Physiol. Rev. — 2000. — 80. — P. 925–950.

94. *Shingfield K. L., Reynolds C. K., Hervas G. et al.* Examination of the persistency of milk fatty acid composition responses to fish oil and sunflower oil in the diet of dairy cows // J. Dairy Sci.– 2006. — 89. — P. 714–732.

95. *Shultz T. D., Chew B. P. Seaman W. R., Luedecke L. O.* Inhibitory effect of conjugated dienoic derivates of linoleic acid and β–carotene on the in vitro growth oh human cancer cells // Cancer Lett. — 1992. — 63. — P. 125–133.

96. *Storch J., Thumser A. E. A. T*he fatty acid transport function of fatty acid–binding proteins // Biochim. Biophys. Acta. — 2000. — 1486. — P. 28–44.

97. *Tricon S., Burdge G. C., Kew S. et al.* Effects of and trans–10, cis–12 conjugated linoleic acid on immune cell function in healthy humans // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — 80. — P. 1626–1633

98. *Tricon S., Burdge G. C., Kew S. et al.* Opposing effects of cis–9, trans–11 and trans–10,cis–12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans // Am. J. Clin Nutr. — 2004. — 80. — P. 614–620.

99. *Tsisaryk O.* Milk productivity and its technological characteristics under usage of rapeseed in dairy cow diets // Zeshyty naukove Przegladu hodowlanego. — Warszawa, 2004.–74.–S.193–200,

100. *Ulbricht T. L. V., Southgate D. A. T.* Coronary heart disease: Seven dietary factors // Lancet. — 1991. — 338. — P. 985–992.

101. *Veerkamp J. H., Peters R. A., Maatman R. G. H. J.* Structural and fuctional features of different types of cytoplasmic fatty acid–binding proteins // Biochim. Biophys. Acta. — 1991. — 1081. — P. 1–24.

102. *Visonneau S., Cesano A., Tepper S. A. et al.* Effect of different concentrations of conjugated linoleic acid (CLA) on tumor cell growth in vitro // FASEB J. –1996. — 10. — P. 182 (Abstract).

103. *Wiking L., Frost M. B., Larsen L. B., Nielsen J. H.* Effects of storage conditions on lipolysis, proteolysis and sensory attributes in high quality raw milk // Milchwissenscaft. — 2002. — P. 190–194.

104. *Wontgtangtintharn S., Oku H., Iwasaki H., Toda T.* Effect of branched–chain fatty acids on fatty acid biosynthesis of human breast cancer cells // J. Nutr. Sci. Vitaminol. — 2004. — 50. — P. 137–143.

105. *Yanagi S., Yamashita M., Imai S.* Sodium butyrate inhibits the enhancing effect of high fat diet om mammary tumorogenesis // Oncology. — 1993. — 50. — P. 201–204.

106. *Yang Z., Liu S., Chen X., Huang M., Zheng J.* Induction of apoptotic cell death and in vivo growth inhibition of human cancer cells by a saturated branched–chain fatty acid, 13–methyltetradecanoic acid // Cancer Res. — 2000. — 60. — P. 505–509.

107. *Yoon C. S., Ha T. Y., Rho J. H. et al.* Inhibitory effect of conjugated linoleic acid on in vitro growth of human hepatoma // FASEB J. 1997. — 11. — P. 578 (Abstract).

108. *Zegarska Z., Paszcyk B., Borejszo Z.* trans–fatty acids in milk fat. — Pol. J. Food Nutr. — 1996. — 5/46. — P. 89–96.

109. *Zheng H. C., Liu J. X., Yao J. H. et al.* Effects of dietary sources of vegetable oils on performance of high–yielding lactating cows and conjugated linoleic acids in milk // J. Dairy Sci. — 2005. — P. 2937–2042.