

## БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Иванов Г.А.<sup>2</sup>, Антонов А.М.<sup>3</sup>

### ЛАУРИНОВАЯ ЖИРНАЯ КИСЛОТА, СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНЫЕ ТРИГЛИЦЕРИДЫ, ПОЗИТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ СИНДРОМЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ, ДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ НЕЙРОНОВ, АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И АТЕРОМАТОЗЕ

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава РФ, 121552, Москва;

<sup>2</sup>ООО «Биолаборатория», территория инновационного центра «Сколково», Москва;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова», Архангельск

*И хотя в полной мере биохимия позитивного действия среднецепочечных жирных кислот (ЖК) и одноименных триглицеридов in vivo не до конца понята, пища, обогащенная среднецепочечными ЖК и одноименными ТГ эффективна у пациентов с диабетом первого типа, синдроме резистентности к инсулину и при нейродегенеративной патологии. Лауриновая C12 ЖК составляет половину ЖК в кокосовом масле. Жители юго-востока Азии при постоянном использовании в пищу кокосового масла, имеют в популяции низкий уровень заболеваний сердечнососудистой системы. При регуляторном приеме с пищей C12:0 лауриновой ЖК формируется состояние умеренного кетоза и нейропротективное действие. В отличие от длинноцепочечных ЖК, клетки не депонируют среднецепочечные ТГ ни в висцеральных жировых клетках сальника, ни в инсулинзависимых адипоцитах. Среднецепочечные ЖК быстро окисляют митохондрии; образование ацетил-КоА клетки используют для образования кетонных тел, активируя термогенез в оранжевых и бурых адипоцитах. Эксперименты с животными и наблюдения в клинике показали - прием с пищей среднецепочечных ТГ более физиологичен, чем длинноцепочечных масел. Это достоверно повышает уровень холестерина в липопротеинах высокой плотности. Пища, обогащенная среднецепочечными ТГ является оптимальной для повышения содержания кетонов в плазме крови, спинно-мозговой жидкости, не ограничивая содержание углеводов в пище. Формирование избытка кетонных тел клетками можно достигнуть за счет активации метаболических превращений среднецепочечных ЖК, без голодания и сохранения в пище углеводов. Кокосовое масло оказывает позитивное воздействие на сердечно-сосудистую систему, предотвращая формирование атеросклероза и атероматоза. Эффективным в профилактике патологии сердечно-сосудистой системы является снижение в пище количества пальмитиновой ЖК, увеличение олеиновой ЖК, полиеновых ЖК при одновременном увеличении доли среднецепочечных ЖК.*

Ключевые слова: лауриновая; каприловая, каприновая жирные кислоты; среднецепочечные триглицериды; инсулин.

**Для цитирования:** Титов В.Н., Иванов Г.А., Антонов А.М. Лауриновая жирная кислота, среднецепочечные триглицериды, позитивное действие при синдроме резистентности к инсулину, дегенеративной патологии нейронов, атеросклерозе и атероматозе. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64(2): 68-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-68-77>

Titov V.N.<sup>1</sup>, Ivanov G.A.<sup>2</sup>, Antonov A.M.<sup>3</sup>

LAURINE FATTY ACIDS, MEDIUM FATTY ACIDS AND TRIGLYCERIDES, HYPERLIPIDEMIA, RESISTANCE TO INSULIN, PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS AND ATEROMATOSIS

<sup>1</sup>FGBU National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of Russia, 121552, Moscow;

<sup>2</sup>ООО «Биолаборатория», Moscow, territory of the innovation center «Skolkovo»;

<sup>3</sup>FGAOU VO «Northern (Arctic) Federal University. M.V. Lomonosov», Arkhangelsk

*Although the biochemistry of the positive effects of medium-chain fatty acids (FA) and triglycerides (TG) of the same name in vivo is not fully understood, food enriched with medium-chain LC and the same TG is effective in patients with type I diabetes, insulin resistance syndrome and in neurodegenerative pathology. Lauric C12 LC is half the FA in coconut oil. Residents of southeast Asia with constant use of coconut oil, have a low level of diseases of the cardiovascular system in the population. With a regulatory intake with food C12:0 laurin FA formed moderate ketosis and neuroprotective effect. Unlike long-chain LC, medium-chain TG cells are not deposited either in visceral fat cells, or in insulin-dependent adipocytes. Medium-chain fatty acids rapidly oxidize mitochondria; the formation of acetyl-CoA cells is used to form ketone bodies, activating thermogenesis in orange and brown adipocytes. Experiments with animals and observations in the clinic showed that taking medium-chain TG with food is more physiological than long-chain oils. This significantly increases the level of cholesterol in high-density lipoproteins. Food enriched with medium chain TG is optimal for increasing the ketone content in blood plasma, cerebrospinal fluid without limiting the carbohydrate content in food. The formation of excess ketone bodies by cells can be achieved by activating the metabolic transformations of medium-chain FAs, without fasting and preserving carbohydrates in food. Coconut oil has a positive effect on the cardiovascular system, preventing the formation of atherosclerosis and atheromatosis. Effective in the prevention of the pathology of the cardiovascular system is a decrease in food amounts of palmitic acid, an increase in oleic acid, polyene FA with a simultaneous increase in the proportion of medium-chain FA.*

Key words: lauric; caprylic; capric fatty acids; medium chain triglycerides; insulin

**For correspondence:** Titov V.N., doctor of medical sciences, professor; e-mail: [vn\\_titov@mail.ru](mailto:vn_titov@mail.ru)

**For citation:** Titov V.N., Ivanov G.A., Antonov A.M. Laurine fatty acids, medium fatty acids and triglycerides, hyperlipidemia, resistance to insulin, prevention of atherosclerosis and atheromatosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64 (2): 68-77 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-68-77>

**Acknowledgment.** This study had no sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

Received 14.12.2018  
Accepted 25.12.2018

Согласно представлениям специалистов, сложившимся пятьдесят лет назад, сахарный диабет является патологическим процессом, основу патогенеза которого составляют нарушения структуры клеток. Ни при одном виде лечения, структурные нарушения при сахарном диабете устранить не удастся; нарушения структуры и функции клеток можно только компенсировать путем оптимальной заместительной терапии. Сахарный диабет – заболевание с «фатальным оттенком»; особенности патогенеза приобретенных и врожденных нарушений дают возможность дифференцировать диабет первого и второго типа.

*Сахарный диабет и синдром резистентности к инсулину.* Согласно нашим представлениям, сахарный диабет первого типа формируется, когда  $\beta$ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, в условиях чаще экзогенной аутоиммунной агрессии и последующей деструкции, утрачивают способность синтезировать, запасать и секретировать инсулин при реализации биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания). В плазме крови при этом инсулин не циркулирует, нет и С-пептида. Современная, оптимальная заместительная терапия, потребность в которой возникает порой в первые месяцы жизни новорожденного, может полностью компенсировать отсутствие синтеза гуморального медиатора, гормона инсулина. Сахарный диабет первого типа является инсулиндефицитным; наиболее часто инициирует его вирусная инфекция, в частности, краснуха.

Диабет второго типа - это врожденное нарушение структуры во всех зависимых от инсулина клетках, когда при связывании инсулина со специфичным рецептором на плазматической мембране клеток, при нарушении каскадной передачи, сигнал гуморального медиатора не может достигнуть специфичных органелл, которые функционально выставляют на плазматическую мембрану клеток дополнительное число активируемых инсулином глюкозных транспортеров-4 – GLUT-4. И если в цитоплазме клеток при этом формируется выраженная гипогликемия, то во внеклеточной среде и во внутрисосудистом русле постоянно сохраняется состояние гипергликемии. При этом низкое содержание глюкозы в цитоплазме клеток, гуморальным путем активирует синтез и секрецию инсулина в межклеточную среду, формируя в плазме крови не только гипергликемию, но гиперинсулинемию. Со временем, длительная гиперфункция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы приводит к их истощению; при этом диабет второго типа становится идентичным сахарному диабету первого

типа. Все патогенетические механизмы диабета второго типа формируются в онтогенезе особи; этиологические же факторы синдрома резистентности к инсулину (синдрома ИР) сформировались на разных ступенях длительного филогенеза.

В отличие от структурно обусловленных форм сахарного диабета первого и второго типа, синдром резистентности к инсулину является нарушением только функциональным. При хорошем взаимопонимании эндокринолога и пациента, при упорном желании второго быть здоровым, большинство случаев синдрома ИР можно нормализовать. Все семь этиологических факторов синдрома ИР с интервалами в тысячи лет, которые мы выделили, сформировались на ступенях филогенеза и в онтогенезе спровоцированы афизиологичным воздействием факторов внешней среды.

Первым, сформированным на ступенях филогенеза миллионы лет ранее этиологическим фактором синдрома ИР, является функциональное состояние, согласно которому клетки из внеклеточной среды не будут поглощать глюкозу, пока есть возможность поглощать ЖК в форме полярных неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) из ассоциатов с липидпереносящим белком альбумином. Основным фактором, который блокирует поглощение клетками глюкозы, является повышенное содержание в межклеточной среде, в плазме крови ЖК в форме НЭЖК [1]. Инсулин активирует поглощение клетками глюкозы в два этапа:

а) вначале гормон блокирует липолиз в инсулин-зависимых подкожных адипоцитах (ИПА), но не в висцеральных жировых клетках (ВЖК) сальника, понижая в плазме крови содержание НЭЖК;

б) далее инсулин инициирует выставление на мембрану зависимых клеток дополнительное число глюкозных транспортеров GLUT4, активируя поглощение клетками глюкозы.

*Ранние в филогенезе жирные кислоты и поздний на ступенях филогенеза гуморальный медиатор инсулин.* С позиций общей биологии, ЖК мы подразделяем на насыщенные (НЖК), двойных связей (ДС) в цепи атомов углерода (-C=C-) не имеют. В моносaturированных ЖК (МЖК) имеется одна ДС в цепи атомов углерода при длине C16 и более. Ненасыщенные ЖК (ННЖК) содержат две, три ДС по длине атомов углерода C18; полиеновые ЖК (ПНЖК) содержат 4, 5 и 6 ДС, они являются эссенциальными, это C20 и C22 ЖК рыбьего жира. Биологический вид *Homo sapiens* (Человек разумный) синтезировать их практически не может.

Инсулин активирует поглощение клетками глю-

козы, главным образом, с целью синтезировать из нее последовательно С16:0 пальмитиновую НЖК, далее С18:0 стеариновую НЖК и, наконец, ω-9 С18:1 цис-олеиновую МЖК. Биологическая роль инсулином стимулированного превращения пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК определено выраженным различием физико-химических параметров двух ЖК. Озон в экспериментах *in vitro* и в матриксе митохондрий *in vivo* окисляет олеиновую МЖК с константой скорости реакции в пять раз более высокой, по сравнению с пальмитиновой НЖК [2].

Наиболее часто становление синдрома ИР инициирует избыточное поедание мясной пищи, высокое содержание в ней пальмитиновой НЖК [3]. Различие состоит в том, что при избыточном количестве мясной (плотоядной) пищи и экзогенной пальмитиновой НЖК, гепатоциты травоядного в филогенезе вида *Homo sapiens* синтезируют, главным образом, пальмитиновые позиционные формы ТГ как олеилпальмитоил-олеат (ОПО) глицерол, пальмитоилпальмитоил-олеат (ППО), олеилпальмитоил-олеат (ОПП) и пальмитоилпальмитоилпальмитат (ППП) глицерол. При физиологично высоком содержании в пище углеводов и физиологичной функции β-клеток, гепатоциты синтезируют из глюкозы олеиновые позиционные формы ТГ как олеил-олеил-олеат (ООО) глицерол, пальмитоил-олеил-олеат (ПОО), олеил-олеитпальмитат (ООП) и пальмитоил-олеилпальмитат (ПОП) [4]. Позиционные формы ТГ определяют при использовании газовой хроматографии с пламенно ионизационным детектором и дополнительном определении специфичных факторов коррекции [5].

Пальмитиновые позиционные формы ТГ (ОПО – ППО – ОПП – ППП) являются, с индивидуальными различиями, оптимальным субстратом для гидролиза только печеночной глицеролгидролазой и ее кофактором апоС-III в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) → липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Клетки поглощают пальмитиновые ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза. Олеиновые позиционные формы ТГ (ООО – ПОО – ООП – ПОП) являются оптимальным субстратом для гидролиза их при действии постгепариновой липопротеинлипазы и ее кофактора апоС-II; происходит это в составе только ЛПОНП; в процессе липолиза олеиновые ЛПОНП в ЛПНП не превращаются. Все лигандные олеиновые ЛПОНП поглощают клетки путем инсулинзависимого апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза. Нормализация биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания) и увеличение в пище содержания среднецепочечных ЖК (С8-С12) и одноименных ТГ при синдроме ИР рассматривают как явно эффективное. Клинические наблюдения показали, что повышение содержания в пище среднецепочечных триглицеридов (СЦТГ) снижает в плазме крови содержание ТГ, уменьшает индекс массы тела как в экспериментах на животных, так и в наблюдениях в клинике [6]. Хотя в полной мере механизмы позитивного действия СЦТГ не до конца поняты, пища обогащенная среднецепочечными ЖК и одноименными ТГ

оказывается эффективной у пациентов с диабетом первого типа и при синдроме ИР.

*Лауриновая среднецепочечная жирная кислота кокосового, растительного*

*масла.* В последние годы СЦТГ кокосового масла, в котором порой доминирует С12 лауриновая НЖК, официально рекомендована для использования в качестве растительного масла для салатов и приготовления пищи [7]. В отличие от длинноцепочечных ЖК, которые доминируют в большинстве растительных масел, среднецепочечные ТГ клетки не депонируют. Не сохраняют их ни ранние в филогенезе ВЖК сальника, ни более поздние на ступенях филогенеза ИПА жировой клетчатки. СЦТГ не способствуют образованию «эктопического жира», который может формировать синдром ИР и активировать биологическую реакцию воспаления, гуморально активируя при этом функцию оседлых (резидентных) иммунокомпетентных макрофагов. После всасывания среднецепочечные ЖК быстро окисляют митохондрии клеток; образованное при этом количество ацетил-КоА клетки используют для образования кетоновых тел, активируя одновременно и термогенез в составе оранжевых и бурых адипоцитов. Эксперименты с лабораторными животными и клинические наблюдения свидетельствуют, что прием с пищей СЦТГ более физиологичен, чем прием длинноцепочечных растительных масел. И хотя СЦТГ способствуют повышению уровня спирта холестерина (ХС) в плазме крови; однако они более выражено увеличивают содержание ХС в липопротеинах высокой плотности (ХС-ЛПВП), чем в липопротеинах низкой плотности (ХС-ЛПНП).

Лауриновая С12 ЖК составляет около половины всех ЖК в кокосовом масле. Жители юго-востока Азиатского континента, которые постоянно используют в пищу кокосовое масло, имеют в популяции низкий уровень заболеваний сердечно-сосудистой системы. Поскольку СЦТГ при регулярном приеме формируют умеренный кетоз, им свойственно позитивное нейропротективное действие [8]. По сравнению со среднецепочечными ЖК С8-С10, обогащенные С12 лауриновой ЖК растительные масла:

а) пригодны для приготовления пищи при умеренной температуре;

б) менее выражено, но более длительно повышают в крови содержание кетоновых тел. Определено это тем, что гепатоциты с меньшей константой скорости реакции окисляют С12 лауриновую ЖК, в сравнении с более короткими С8 каприновой и С10 каприловой ЖК.

ЖК средней длины С8-С12 являются более водорастворимыми, чем жирные кислоты с длинной цепью С16-С22. В водной, гидрофильной фазе содержимого кишечника они не формируют мицелл; это обеспечивает быстрое всасывание их энтероцитами тонкого кишечника без образования мицелл. Среднецепочечные ЖК являются слабыми электролитами; они как правило выражено ионизированы при нейтральном значении pH; это еще в большей мере способствует увеличению их растворимости. Заметное различие в растворимости происходит при длине цепей С10 и менее и не относится к лауриновой кислоте. СЦТГ не



подвержены депонированию ни в независимых от инсулина ВЖК сальника, ни в инсулинзависимых ИПА жировой клетчатки. СЦТГ имеют общее число атомов углерода в молекуле от С24 - С30; только несколько % ТГ в составе кокосового масла имеют такую длину. Позиционные формы ТГ с лауриновой С12 ЖК имеют большее число атомов углерода и метаболизируют их клетки несколько иначе, чем СЦТГ с меньшим числом атомов углерода и более низкой мол. массой, которые содержат только С8 - С10 ЖК. Более низкая мол. масса ТГ со средней длиной цепи ЖК способствует более активному действию панкреатической липазы. Эти липазы гидролизуют среднецепочечные ТГ быстрее и более полно, чем длинноцепочечные ТГ. Эпидемиологические данные полученные в популяциях, которые потребляют значительное количество кокосового масла, часто приводят в качестве доказательства того, что кокосовое масло оказывает позитивное воздействие на сердечно-сосудистую систему в плане формирования атеросклероза и атероматоза [9].

Стандартизованные СЦТГ получают путем гидролиза кокосового масла и этерификации ЖК с цепями атомов углерода короче лауриновой ЖК; такие ТГ богаты, в основном, каприловой (С8) и каприновой (С10) ЖК. Лауриновая ЖК имеет высокую коммерческую ценность как предшественник в синтезе антибактериальных фармацевтических препаратов и иных соединений [10]. Кокосовое масло является богатым источником лауриновой ЖК; она составляет примерно половину общего содержания СЦЖК. Более короткие ЖК являются побочными продуктами этого процесса; их используют для получения СЦТГ. В отличие от кокосового масла, С8-С10 ТГ являются жидкими при комнатной температуре. Эти ЖК не используют при приготовлении пищи по причине низкой температуры горения, температуры «образования дыма».

Физико-химические параметры СЦТГ таковы, что клетки не подвергают их депонированию. Клетки не могут использовать их для синтеза *de novo* ни диацилглицеридов, ни фосфатидной кислоты. В то же время, клетки используют эти ЖК как субстрат для активности диацилглицеролацилтрансферазы в реакции переэтерификации; в этой реакции лауриновая ЖК более активна, чем С8 и С10 ЖК. Это означает, что СЦЖК могут быть задействованы в синтезе ТГ, когда позиционные формы ТГ включают и длинноцепочечные ЖК в реакции переэтерификации. Период полураспада (при высоком уровне метаболизма) СЦТГ *in vivo* - более короткий; происходит это потому, что депонировать их в клетках не получается по сравнению с длинноцепочечными ТГ. Кроме того, митохондрии более активно переносят СЦЖК через внутреннюю мембрану в матрикс, не используя специфичный транспортер как карнитинпальмитоил ацилтрансфераза митохондрий. Когда содержание во внеклеточной среде глюкозы является повышенным, активность карнитинового транспортера в митохондриях (по механизму обратной связи) ингибирует продукт реакции - малонил-КоА. Инсулин также может ингибировать активность карнитинпальмитоил ацилтрансферазы и окисление пальмитиновой НЖК в матриксе митохондрий.

*Биологическое предназначение кетоновых тел на ступенях филогенеза.* Кетоз, в плане компенсации, формируется в ситуации, когда в цитоплазме перипортальных гепатоцитов заканчивается запас гликогена и при низкой секреции инсулина; активация карнитинпальмитоилацилтрансферазы усиливает окисление в матриксе митохондрий, в первую очередь, олеиновой МЖК. В этих условиях митохондрии активируют поглощение СЦЖК и быстро проводят их в матрикс через внутреннюю мембрану. В матриксе митохондрий, в цикле Кребса формируется избыточное количество ацетил-КоА. Часть ацетил-КоА превращается в С4 кетоновые тела; последние выходят из гепатоцитов в кровотоки и в межклеточную среду.

Повышенное содержание СЦТГ в пище может приводить к образованию кетоновых тел и при депонировании гликогена в перипортальных гепатоцитах, если СЦЖК эффективно поглощают митохондрии печени, быстро превращая избыточное количество ацетил-КоА в С4 кетоновые тела, в  $\beta$ -гидроксипропанат, ацетоацетат и ацетон. Полагают, что некоторые виды млекопитающих (крысы) могут использовать ацетон в реакциях глюконеогенеза из ЖК; происходит это в гепатоцитах по пути: ацетон  $\rightarrow$  спирт ацетол  $\rightarrow$  метилглиоксаль  $\rightarrow$  глиоксаль  $\rightarrow$  D-глюкоза [11]. Регуляторные взаимоотношения раннего в филогенезе глюкагона и позднего на ступенях филогенеза инсулина взаимодействуют в образовании С4 кетоновых тел. Это может происходить путем экспрессии ферментов, которые ограничивают параметры образования кетоновых тел при использовании ацетил-КоА в синтезе спирта ХС при активации ключевого фермента  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-КоА-редуктазы.

Высокий уровень формирования С4 кетоновых тел при метаболизме С8 и С10 отражают и параметры СЦЖК; согласно им ни апоВ-48, ни микросомальный белок переносящий триглицериды в канальцах эндоплазматического ретикулаума энтероцитов, не структурируют СЦТГ в состав хиломикрон. СЦТГ оказываются в портальной вене в свободной циркуляции. Они, как правило, попадают в портальную циркуляцию непосредственно после абсорбции; хиломикроны не переносят СЦТГ по лимфатическим путям. Это обеспечивает СЦТГ быстрое поступление в печень. Эксперименты на грызунах показали, что С12 лауриновая и С14 миристиновая ЖК частично переносят и лимфа; это и является причиной более длительного нахождения их в организме, по сравнению с С8 каприловой и С10 каприновой ЖК. Приведенные данные указывают, что, введение С8 и С10 среднецепочечных ТГ значительно увеличивает содержание кетоновых тел в плазме крови в течение трех часов. Прием *per os* кокосового масла, в котором доминирует С12 лауриновая ЖК, приводит к менее выраженному и более длительному повышению в плазме крови содержания кетоновых тел.

*Особенности метаболизма среднецепочечных жирных кислот; про- и противовоспалительное действие.* Особенности физико-химических параметров, при которой СЦТГ, по сравнению с длинноцепочечными ЖК, не могут быть депонированы в ВЖК и ИПА по причине интенсивного метаболизма опреде-

ляет то, что они имеют короткий период полувыведения и вряд ли способствуют формированию метаболического синдрома (патология ВЖК) или ожирения (патология ИПА). Кроме того, среднецепочечные ЖК и СЦТГ активируют биологическую реакцию термогенеза; эти физико-химические особенности ЖК способствуют дифференцированию термогенеза в пероксисомах и синтеза макроэргического АТФ в дыхательной цепи митохондрий. Можно полагать, что термогенез в пероксисомах это процесс, который активирован в условиях физиологической гиперпродукции ацетил-КоА в митохондриях и формирует компенсаторный расход субстрата в процессе термогенеза. Эксперименты на грызунах и наблюдения в клинике показали; если пища содержит сопоставимые количества средне- и длинноцепочечных ЖК, СЦТГ в меньшей мере предрасполагают к формированию ожирению [12]. На этом основании предложено использовать СЦТГ в качестве жиров пациентами, которые твердо намерены контролировать массу тела [13].

Неблагоприятное воздействие избыточного количества ЖК в пище, особенно НЖК с длинной цепью, инициирует не только гиперлипотеинемию, но и формирование ожирения – патологии ИПА. Это в большей мере относится к избыточному депонированию насыщенных ТГ; в них реакции нарушенного липолиза и формирование эндоплазматического стресса являются причиной формирования синдрома ИР и биологической реакции воспаления [14]. В конце концов, избыток длинноцепочечных ЖК завершает формирование биологической реакции воспаления и гибель клеток по типу запрограммированного биологией апоптоза [15]. В экспериментальных работах на крысах и в клинических наблюдениях показано, что поедание большого количества СЦТГ не формирует синдром ИР, не повышает в плазме крови содержания НЭЖК; хотя приведены и исключения [16].

Длинноцепочечные НЖК, если они накапливаются в цитоплазме оседлых макрофагов, активируют клетки микроглии с усилением в плазматической мембране синтеза гидрофобных эфиров спирта сфингозина, в частности церамидов [17]. Вероятно, это поможет найти связи между формированием гиперлипотеинемии и нейродегенеративными нарушениями, которые ассоциированы с патологией ЖК и спирта ХС. Хотя СЦЖК это не пальмитиновая НЖК; они не способствуют активации макрофагов; иные авторы сообщают, что, и лауриновая ЖК может активировать макрофаги. Эксперименты с грызунами показали, что вводимые грызунам *per os* СЦТГ оказывают выраженное противовоспалительное действие [18, 19]. Метаанализ данных клинических испытаний показал, что, замена в пище энергетической ценности глюкозы на лауриновую ЖК приводит к повышению в плазме крови содержания апоА-I [20]. Примечательно, что в популяциях южных морей, где кокосовые орехи являются преобладающим источником жиров в пище, частота сердечно-сосудистых заболеваний является низкой [21].

*Нейропротективное действие среднецепочечных ЖК и образование кетоновых тел.* Данные, полученные в клинике, позволяют полагать, что обогащенная

СЦТГ пища является оптимальной для повышения содержания кетонов в плазме крови, спинно-мозговой жидкости без ограничения углеводов. Формирование избыточного количества кетоновых тел в клетках может быть достигнуто за счет активации метаболических превращений среднецепочечных ЖК, без эпизодов голодания и при наличии в пище углеводов [22]. Не исключено, что увеличение потребления с пищей СЦТГ может оказать позитивное действие, инициировать формирование дополнительного количества кетоновых тел. Этого может быть достаточно для позитивного влияния у пожилых пациентов с начальными проявлениями нарушения когнитивной биологической функции [23]. Эксперименты с лабораторными животными в полной мере подтвердили и клинические наблюдения; это явилось основанием, после чего применение СЦТГ одобрено как «лечебное питание» для пациентов с болезнью Альцгеймера [24].

Снижение метаболизма глюкозы в нейронах головного мозга, которые поражены афизиологичным процессом, является особенностью метаболических нарушений, которые предшествуют формированию симптомов патологического процесса нейродегенеративных изменений [25]. Кетоновые тела, выступая в качестве альтернативного источника биохимической энергии для нейронов мозга, способны облегчать состояние «дефицит энергии» при болезни Альцгеймера, улучшая в определенной мере реализацию когнитивной биологической функции. Кетоновые тела могут быть предшественниками в формировании ацетил-КоА и стать субстратом для выработки энергии (образования АТФ) митохондриями нейронов и астроцитов [26]. Кетоновые тела способствуют и синтезу ацетилхолина, компенсируя при этом дефицит холинэргических гуморальных медиаторов.

Может ли постоянное увеличение содержания кетоновых тел в межклеточной среде при потреблении с пищей СЦТГ оказать позитивное влияние на течение афизиологичного процесса при нейродегенеративных заболеваниях, сказать трудно; улучшить же состояние пациентов, при этом, несомненно можно. Симптоматическое лечение при подобной патологии также может быть применено в виде приема ингибиторов холинэстеразы и СЦТГ с пищей. Для достижения более выраженного нейропротективного действия можно рекомендовать и введение, так называемых «кетоновых эфиров»; они могут повысить содержание кетоновых тел, которые достижимы только в режиме голодания [27].

На модели с трансгенными линиями мышами, образование кетоновых тел в нейронах компенсирует нарушения гликолиза и формирование митохондриями макроэргического АТФ. При добавлении в пищу мышей сложного эфира D-β-гидроксибутирата и R-1,3-бутандиола («кетоновых эфиров») в митохондриях преобладает окисленная форма [НАД<sup>+</sup>], тогда как при действии кетонового эфира - восстановленная форма [НАДН]. Мыши при действии кетонового эфира содержали в нервной ткани более высокие концентрации метаболитов гликолиза и цикла трикарбонных кислот, снижен окислительно-восстановительный

потенциал в матриксе митохондрий, по сравнению с контрольной группой мышей [28]. Чтобы достигнуть более длительного, но не столь выраженного повышения кетоновых тел, желателно использовать кокосовое масло. В нем соотношение С8 каприловой, каприновой С10 и С12 лауриновой ЖК инициирует более длительное, но не столь выраженное увеличение содержания кетоновых тел без выраженных колебаний.

*Готовые смеси среднецепочечных триглицеридов, обогащенные лауриновой жирной кислотой.* В то же время, применение больших количеств СЦТГ, при желании иметь повышенное содержание *in vivo* кетоновых тел, может спровоцировать нарушение функции желудочно-кишечного тракта. При использовании СЦТГ в форме «кетоновых эфиров» с целью образования кетоновых тел, высокие дозы СЦТГ могут вызвать и диарею.

Логично полагать, что подобные нарушения становятся более редкими, если добавлять в пищу кокосовое масло с более высоким содержанием лауриновой ЖК и меньшим количеством С8 каприловой и С10 каприновой СЦЖК. Еще одним препятствием на пути широкого применения СЦТГ при синдроме ИР и нейродегенеративной патологии является высокая стоимость обогащенных лауриновой кислотой перэтерифицированных спредов, мягких (наливных маргаринов). Текущая стоимость обогащенного лауриновой ЖК литра кокосового масла превышает 30 \$ США. Можно полагать, что коммерческие учреждения фаст-фуда и производители массовой пищевой продукции вряд ли будут заинтересованы в столь дорогом масле. Возможно заинтересованные потребители, которые имеют разумный доход и мотивированный подход, могут позволить себе применять эти масла для приготовления пищи дома.

В последнее время, кроме синдрома ИР и нейродегенеративных заболеваний, позитивное действие СЦТГ стало более ясным и в плане эффективной профилактики атеросклероза и атероматоза артерий эластического типа и коронарной болезни сердца [29]. Уговаривать пациентов воздержаться от животного жира и поедания мяса явно нелегко; вместе с тем - это самый эффективный способ первичной профилактики сердечно-сосудистой патологии у травоядного в филогенеза вида *Homo sapiens*. На ступенях филогенеза, в течение четырех миллиардов лет, далекие предки человека были плотоядными (рыбоядными), но никогда не были мясоедами. Поэтому замена длинноцепочечной пальмитиновой НЖК, пальмитиновых ТГ в составе, в первую очередь, говяжьего мяса, молочного, насыщенного пальмитинового жира (сливочного масла) и жирных молочных продуктов на растительные СЦТГ, является выражено позитивным. В то же время, вкусовые ощущения жареного мяса заменить чем-то сложно. В то же время, накопленный опыт показывает, что богатое лауриновой ЖК кокосовое масло может быть оптимальной заменой; однако, тем не менее, для этого требуется задействовать когнитивную биологическую функцию.

В последнее время производители начали выпускать новый тип СЦТГ, который содержит 30% лау-

риновой ЖК. Считают, что столовая ложка этого жира содержит 12 г среднецепочечных ЖК (лауриновая ЖК - 4,4 г, каприловая ЖК - 3,3 и каприновая 4,0 г) и 1 г длинноцепочечной, чаще олеиновой МЖК. К новым технологическим процессам, которые внедрены на предприятиях масложировой промышленности, можно отнести процесс перэтерификации ЖК с образованием новых позиционных форм ТГ. Перэтерификацией называют реакцию обмена цепями ЖК при взаимодействии молекул двух сложных эфиров. Это один из видов модификации масел и жиров, который позволяет путем образования новых позиционных форм ТГ, повлиять на их физико-химические свойства. В охлажденном состоянии жира перэтерифицированные жиры имеют мелкокристаллическую структуру и однородную пластичную консистенцию.

*Перэтерификация, оптимизация состава позиционных форм триглицеридов, первичная профилактика.* Процесс перэтерификации (кроме ферментативной при действии *sn-1,3*-специфичной липазы) можно рассматривать как вызванное физико-химическими факторами перемещение цепей ЖК в молекулах и между молекулами ТГ, но, естественно, не случайным образом. Образование новых позиционных форм ТГ в полной мере определено исходным составом ЖК в ТГ. В отличие от химической реакции гидрогенизации, перэтерификация не меняет ни степень насыщения (число двойных связей) и не вызывает химические изменения ЖК, сохраняя состав ЖК исходных ТГ.

Природные масла и жиры по составу ЖК не в полной мере отвечают современным представлениям о здоровом питании, имея не сбалансированный состав ЖК. Применение биохимической реакции перэтерификации позволяет получать специализированные жиры с «желаемым» соотношением ЖК: а) содержание НЖК, МЖК- и ПНЖК и б) отношение  $\omega$ -6/ $\omega$ -3. Комбинируя реакцию перэтерификацию с другими методами модификации, можно получить те или иные продукты с желаемыми физико-химическими и функциональными свойствами. Особенностью перэтерифицированных жиров является способность их кристаллизоваться в наиболее желательную для большинства твердых жиров  $\beta$ -форму. Использование их вместе с основными жирами существенно улучшает физико-химические свойства жиров, их пластичность и гомогенность.

В зависимости от катализатора, выделяют химическую и ферментативную реакцию перэтерификацию; обе они имеют преимущества и недостатки. При химической перэтерификации используют натриевые катализаторы (метилат или этилат натрия); это в дальнейшем требует соблюдения условий хранения жиров: герметичность упаковки, удаление от источников открытого огня, избегая хранения при повышенной влажности. Активаторы истинными катализаторами реакции не являются; они лишь активируют образование глицерата натрия. После реакции катализатор инактивируют и удаляют, поскольку перэтерификация является обратимой. Разрушение активатора реакции проводят путем воздействия воды или ортофосфорной кислоты.



В производственных условиях используют два вида липаз, которые обладают разной специфичностью: неспецифичная липаза катализирует переэтерификацию ЖК одновременно в трех *sn-1-*, *sn-3-* и *sn-2-* позициях трехатомного спирта глицерина, катализируя реакции как с первичными, так и со вторичной его группой. *Sn-1-* и *sn-3-* специфичная липаза катализирует реакции только с первичными спиртовыми группами глицерина. Использование неспецифической липазы не имеет преимуществ перед обычными химическими методами. Применение 1,3-специфичных липаз позволяет производить продукты, которые имеют определенные позиционные формы ТГ; их нельзя получить методом химической переэтерификации. Основное направление использования таких липаз - производство заменителей масла какао - пальмитоил-олеил-стеарат глицерол (ПОС).

При химической переэтерификации образуются метиловые эфиры ЖК; наличие их в переэтерифицированных ТГ вызывает неоднозначное мнение. В то же время, метиловые эфиры ЖК присутствуют в липидах бактерий, грибов и в тканях многих животных. У человека, у млекопитающих метиловые эфиры ЖК содержат клетки поджелудочной железы, печени, эпителия кожи; присутствуют они и в плазме крови. Пока не получено оснований относить экзогенные метиловые эфиры ЖК к канцерогенным агентам. Метиловые эфиры ЖК клетки метаболизируют в пероксисомах, как и другие пищевые жиры, окисляются в конечном итоге до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . И химическую и ферментативную переэтерификацию используют для получения продуктов: а) с меньшим содержанием пальмитиновых позиционных форм ТГ и б) и отсутствием афилогенных транс- форм ЖК в ТГ.

Кокосовое масло является субстратом для пищевой промышленности; его часто называют лауриновым растительным маслом, тропическим маслом или кондитерским жиром. Коммерческий продукт является очищенным, отбеленным или дезодорированным кокосовым маслом; в последнее время предприятия используют и нерафинированное кокосовое масло. В 2010 г. в мире произведено около 3,5 млн т.; основные производители: Филиппины (1,7 млн тонн), Индонезия (0,7 млн тонн.) и Индия (0,5 млн тонн). Потребление кокосового масла в США в 2010 г. составило 0,4 млн тонн; среднее потребление 1,28 кг на человека в год. Потребление в Европейском союзе составляло 0,6 млн тонн, при этом аналогичное среднее потребление составляло 1,3 кг на человека. Кокосовое масло устойчиво к окислению и полимеризации; оно стабильно и подходит для приготовления пищи.

При высоком содержании НЖК (92%), кокосовое масло классифицировано вместе с пальмовым маслом и животными жирами в качестве источника насыщенных среднецепочечных ТГ. В последние годы кокосовое масло выделено как источник СЦТГ, физико-химические параметры которых выражено отличаются от длинноцепочечных НЖК. Высокое содержание длинноцепочечных НЖК явно нежелательно в пище травоядного в филогенезе человека. Изготовленные СЦТГ порой явно не являются анало-

гами кокосового масла, поскольку ТГ, которые преобладают в кокосовом масле, различаются по структуре, параметрам абсорбции и метаболизму. Эпидемиологические данные в популяциях, которые потребляют значительное количество кокоса, часто приводятся как доказательства того, что кокосовое масло не оказывает отрицательного воздействия на функцию сердечно-сосудистой системы.

*Предшественники вида человек разумный были плотоядными (рыбоядными) в океане, травоядными на суше и не были мясоедами.* Использование кокосового масла в пищевых продуктах стало реальным относительно недавно. При анализе более ранних данных, кокосовые масла составляли лишь малую часть традиционной диеты и низкое потребление населением промышленно изготовленных жиров. Потребление кокосового масла и кокосового молока, применение СЦТГ, замена пальмитиновой, животной ЖК на растительные масла можно рассматривать как оптимальную, позитивную, первичную профилактику атеросклероза и атероматоза. Прекращение привычки быть мясоедом реально приведет к успехам в регрессии интимы артерий эластического и смешанного (мышечно-эластического типа), если они еще не стали необратимыми [30].

Постепенно все больше сторонников приобретают убеждение в том, что возвращение биологического вида Человек разумный (*Homo sapiens*) к травоядному (плодоядному) питанию, которое предшественники человека миллионы лет осваивали на ступенях филогенеза, является, единственным способом избавиться в популяции от метаболической пандемии как атеросклероз и атероматоз. Длительное обследование групп пациентов [31] (198 человек), которые сохранили терапию (исключив гиполипидемические препараты), но заменили мясную пищу на травоядную (плодоядную) показали регрессию не только клинических симптомов атеросклероза (гиперлипотеинемии), но и атероматоза по данным коронарографии.

Даже краткое введение лауриновой ЖК понижает артериальное давление как у нормотензивных крыс линии Вистар-Киото, так и спонтанно у гипертензивных крыс линии Шимадзу. Кокосовое масло, богатое лауриновой ЖК снижает артериальное давление и оказывает кардиопротективное действие. Происходит это благодаря антиокислительной активности ЖК. Кокосовое масло (2 мл/день в течение 30 дней) улучшает чувствительность (функцию) барорецепторов, проявлений окислительного стресса у крыс со спонтанной артериальной гипертензией. Полагают, что лауриновая ЖК может быть гуморальным медиатором в регуляции биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации [32].

В большинстве стран, в которых население ограничено потребление животных ЖК, содержание в пище пальмитиновой НЖК все равно остается выше оптимального (рекомендованного) уровня на 10%. В половине же стран, потребление населением ПНЖК остается ниже рекомендуемого уровня. Снижение поступления НЖК не сопровождается столь же желаемое повышение потребления с пищей ПНЖК; пока не происходит замены НЖК на ПНЖК в целях пер-

вичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС).

Существуют документы о среднем содержании ТГ и ЖК в пище жителей разных стран [33]. При использовании системного подхода к потреблению жиров в популяциях разных стран мира является единственной причиной предотвратить формирование острого коронарного синдрома. Основные ограничения получаемых данных: гетерогенность источников данных, методов отбора проб и диетические оценки; это способствует увеличению наблюдаемых различий между жителями разных стран. Следует понять и то, что национальные обследования питания также имеют свои ограничения. Даже данные крупных популяционных протоколов не всегда являются репрезентативными, особенно в таких странах, как Индия и Малайзия.

Важным ограничением является неполная информация о содержании ЖК в продуктах питания; это может легко привести к недооценке реального потребления НЖК, МЖК и ПНЖК. К примеру, сумма НЖК + МЖК + ПНЖК порой оказывается ниже, чем сумма общего потребления ТГ. Существенное различие между общим содержанием жира и суммой НЖК + МЖК + ПНЖК может указывать, что для большинства продуктов нет данных о составе и содержании ЖК.

В-третьих, данные о потреблении жирных кислот авторы сообщают на основе ограниченного числа стран во всем мире. Хотя данные доступны для большинства развитых регионов, мало данных относительно стран Азии, Африки и Южной Америки. Относительно большой вклад НЖК в выработку энергии в развитых странах, вероятно, обусловлен высоким потреблением продуктов, богатых НЖК, таких как мясо и молочные продукты [34]. Более низкое потребление НЖК, как правило, сочетается со снижением и общего потребления жиров. Одновременно, среднее потребление ПНЖК в меньшей мере зависит от общего потребления жиров; реально потребление ПНЖК составляет никак не выше рекомендованного уровня - 6%. Различия в потреблении ПНЖК между жителями разных стран, видимо, не обусловлены различиями в общем объеме потребления жиров, а определено национальными особенностями [35].

Широкое использование подсолнечного масла, как показано, обеспечивает относительно высокое потребление ННЖК (в частности, линолевой кислоты). С другой стороны, широкое использование кокосового масла в кулинарии в западных странах является важным фактором как для приема с низким содержанием ННЖК, так и высоким содержанием НЖК. Вполне вероятно, что большая часть различий в потреблении жиров в разных популяциях отражает основные различия в потреблении растительных масел и типе потребляемых жиров и масел. Снижение потребления НЖК и замена их на ПНЖК всегда окажет существенное влияние на частоту распространения ИБС в популяции.

Примеры положительного влияния здравоохранения представлены опытом в Финляндии и Польше; в этих странах замещение НЖК на ННЖК и ПНЖК в

популяции привели к снижению смертности от ИБС. В США в последние десятилетия реально снизился уровень общего потребления жиров, как субстрата для выработки энергии, но, одновременно, увеличился вклад сахаров и рафинированных углеводов; для первичной профилактики ИБС подобные изменения в питании пациентов пользы не приносят [36, 37]. В информации общественного здравоохранения и профилактической его направленности реально уделять особое внимание замене НЖЭК на МЖК, ННЖК и на ПНЖК. Все рекомендации следует направить на эффективную замену пальмитиновой НЖК в пище на МЖК, ННЖК и ПНЖК; биологически это является целесообразным [38].

Концентрация спирта ХС в плазме крови не столь зависима от содержания в пище С16:0 пальмитиновой и С14:0 миристиновой НЖК; в значительной мере эта зависимость касается ХС-ЛПНП. Одновременно параллельно повышению в плазме крови содержания С18:0 стеариновой и С12:0 лауриновой НЖК [39] происходит достоверное снижение ХС-ЛПНП. Это проясняет не столь простую зависимость между длиной НЖК, действием среднецепочечных и длинноцепочечных НЖК [40], проявляя варианты выраженной биологической специфичности. Митохондрии поглощают и окисляют в матриксе с высокой константой скорости реакции С8 каприловую, менее С10 каприловую ЖК [41], в меньшей мере внутренняя мембрана митохондрий проницаема для С14 миристиновой ЖК; и она совсем не проницаема для С16:0 пальмитиновой НЖК. В то же время, митохондрии с большей активностью поглощают и окисляют более длинноцепочечную С18:0 стеариновую НЖК. Определено это тем, что митохондрии, на самом деле, поглощают, окисляют не саму стеариновую НЖК, а образованную из нее эндогенно  $\omega$ -9 С18:1 олеиновую цис- МЖК, при экспрессии инсулином стеарил-КоА-десатуразы, в первую очередь, в гепатоцитах.

Первым, ранним тестом, который указывает на поступление с пищей повышенного, еще физиологического количества пальмитиновой НЖК является гипертриглицеридемия. Она отражает физиологичное повышение в плазме крови содержание пальмитиновой НЖК в составе олеиновых позиционных форм ТГ как ООО – ПОО - ООП и ПОП. Когда повышение в пище пальмитиновой НЖК становится афизиологичным, её содержание возрастет в составе пальмитиновых позиционных ТГ как ОПО – ППО – ОПП и ППП. Тестом этого является повышение в плазме крови содержания ХС-ЛПНП. И с этого момента начинается формирование вначале атеросклероза, а далее формируется процесс компенсации, которым является атероматоз интимы артерий эластического и смешанного типа. По сути, физиологичный процесс сбора и утилизации «биологического мусора» из внутрисосудистого локального пула межклеточной среды становится в силу афизиологичного содержания в крови пальмитиновых ЛПОНП→ЛПНП, основой ИБС и острого коронарного синдрома.

Основываясь на последних наблюдениях в клинике, замена в пище НЖК на ННЖК и ПНЖК умеренно



снижает риск ИБС на 10% при 5-процентном замещении энергетической ценности; тогда как замена НЖК на углеводы (глюкозу) проявляет неопределенное действие. Доказано афизиологичное влияние пальмитиновой НЖК на активность биологической реакции эндотелийзависимой вазодилатации, на резистентность к инсулину. При этом многие исследования не выявляют явно позитивного действия соблюдения пациентами диеты, которая свойственна виду *Homo sapiens*. Пора понять, что в филогенезе человек сформировался как травоядный вид с плотоядным (рыбоядным) прошлым из жизни в океане. Кормление новорожденных молоком досталось человеку от периода плотоядного («рыбоядного») питания при жизни предков человека в океане в течение миллионов лет [4]. Желание многих особей вида *Homo sapiens*, «мясоедов» вернуться к плотоядному питанию обернется (оборачивается) патологическим издержками в онтогенезе особей в форме острого коронарного синдрома и нарушения мозгового кровообращения, инсульта и инфаркта миокарда.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3, 5 – 41  
см. REFERENCES)

2. Сажина Н.Н., Титов В.Н., Евтеева Н.М., Ариповский А.В. Изменение суммарной ненасыщенности жирных кислот липидов плазмы крови больных артериальной гипертензией в глюкозотолерантном тесте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(2): 74 – 80.
4. Титов В.Н. *Клиническая биохимия. Курс лекций*. М.: ИНФРА-М; 2017.

REFERENCES

1. Xiong Z., Xu H., Ärnlov J., Qureshi A.R., Cederholm T., Sjögren P. Nonesterified fatty acids and cardiovascular mortality in elderly men with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10(4): 584 - 91.
2. Sazhina N.N., Titov V.N., Evteeva N.M., Aripovskiy A.V. Change in total unsaturation of fatty acids of blood plasma lipids in patients with arterial hypertension in a glucose-tolerant test. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60(2): 74 – 80. (in Russian)
3. Leahy J.L. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch. Med. Res.* 2005; 36(3): 197 - 209.
4. Titov V.N. *Clinical biochemistry. Course of lectures: Textbook. [Klinicheskaya biokhimiya. Kurs lekziy: uchebnoye posobiye]*. Moscow: INFRA-M; 2017. (in Russian)
5. Yoshinaga K., Obi J., Nagai T., Iioka H., Yoshida A., Beppu F., Gotoh N. Quantification of triacylglycerol molecular species in edible fats and oils by gas chromatography-flame ionization detector using correction factors. *J. Oleo. Sci.* 2017; 66(3): 259 - 68.
6. Takeuchi H., Noguchi O., Sekine S., Kobayashi A., Aoyama T. Lower weight gain and higher expression and blood levels of adiponectin in rats fed medium-chain TAG compared with long-chain TAG. *Lipids*. 2006; 41(2): 207 - 12.
7. St-Onge M.P., Mayrhoen B., O'Keefe M., Kissileff H.R., Choudhury A.R., Laferrère B. Impact of medium and long chain triglycerides consumption on appetite and food intake in overweight men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014; 68(10): 1134 - 40.
8. Nonaka Y., Takagi T., Inai M., Nishimura S., Urashima S. Lauric acid stimulates ketone body production in the KT-5 astrocyte cell line. *J. Oleo. Sci.* 2016; 65(8): 693 - 9.

9. Wu G.H., Zaniolo O., Schuster H., Schlotzer E., Pradelli L. Structured triglycerides versus physical mixtures of medium- and long-chain triglycerides for parenteral nutrition in surgical or critically ill adult patients: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2017; 36(1): 150 - 61.
10. Bourque C., St-Onge M.P., Papamandjaris A.A., Cohn J.S., Jones P.J. Consumption of an oil composed of medium chain triacylglycerols, phytosterols, and N-3 fatty acids improves cardiovascular risk profile in overweight women. *Metabolism*. 2003; 52(6): 771 - 7.
11. Dmitriev L.F. Biological membranes are nanostructures that require internal heat and imaginary temperature as new, unique physiological parameters related to biological catalysts. *Cell. Biochem. Biophys.* 2011; 59(3): 133 - 46.
12. Mumme K., Stonehouse W. Effects of medium-chain triglycerides on weight loss and body composition: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2015; 115(2): 249 - 63.
13. Szendroedi J., Yoshimura T., Phielix E., Koliaki C., Marcucci M., Zhang D. Role of diacylglycerol activation of PKC $\theta$  in lipid-induced muscle insulin resistance in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(26): 9597 - 9602.
14. Gao D., Pararasa C., Gao D., Pararasa C. Role of diacylglycerol activation of PKC $\theta$  in lipid-induced muscle insulin resistance in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(26): 9597 - 9602.
15. Mugabo Y., Mukaneza Y., Renier G. Palmitate induces C-reactive protein expression in human aortic endothelial cells. Relevance to fatty acid-induced endothelial dysfunction. *Metabolism*. 2011; 60(5): 640 - 8.
16. Nagao K., Yanagita T. Medium-chain fatty acids: functional lipids for the prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Pharmacol. Res.* 2010; 61(3): 208 - 12.
17. Huang S., Rutkowski J.M., Snodgrass R.G., Ono-Moore K.D., Schneider D.A. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. *J. Lipid. Res.* 2012; 53(9): 2002 - 13.
18. Kono H., Fujii H., Asakawa M., Yamamoto M., Matsuda M., Maki A., Matsumoto Y. Protective effects of medium-chain triglycerides on the liver and gut in rats administered endotoxin. *Ann. Surg.* 2003; 237(2): 246 - 55.
19. Carlson S.J., Nandivada P., Chang M.I., Mitchell P.D., O'Loughlin A. The addition of medium-chain triglycerides to a purified fish oil-based diet alters inflammatory profiles in mice. *Metabolism*. 2015; 64(2): 274 - 82.
20. Mensing R.P., Zock P.L., Kester A.D., 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(5): 1146 - 55.
21. Suzuki M., Takaishi S., Nagasaki M., Onozawa Y., Iino I., Maeda H., Komai T., Oda T. Medium-chain fatty acid-sensing receptor, GPR84, is a proinflammatory receptor. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(15): 10684 - 91.
22. Maalouf M., Rho J.M., Mattson M.P. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain. Res. Rev.* 2009; 59(2): 293 - 315.
23. Paoli A., Bianco A., Damiani E., Bosco G. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 474296.
24. Roman M.W. Axona (Accera, Inc): a new medical food therapy for persons with Alzheimer's disease. *Issues. Ment. Health. Nurs.* 2010; 31(6): 435 - 6.
25. Liu Y., Liu F., Grundke-Iqbal I., Gong C.X. Decreased glucose transporters correlate to abnormal hyperphosphorylation of tau in Alzheimer disease. *FEBS Lett.* 2008; 582(2): 359 - 64.
26. Henderson S.T. Ketone bodies as a therapeutic for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2008; 5(3): 470 - 80.
27. Veech R.L. Ketone ester effects on metabolism and transcription. *J. Lipid. Res.* 2014; 55(10): 2004 - 6.
28. Pawlosky R.J., Kemper M.F., Kashiwaya Y., King M.T., Mattson M.P., Veech R.L. Effects of a dietary ketone ester on hippocampal glycolytic and tricarboxylic acid cycle intermediates and amino acids

- in a 3xTgAD mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2017; 141(2): 195 - 207.
29. Esselstyn C.B., Gendy G., Doyle J., Golubic M., Roizen M.F. A way to reverse CAD? *J. Fam. Pract.* 2014; 63(7): 356-364b.
  30. Lau K.K., Wong Y.K., Chan Y.H., Li O.Y., Lee P.Y., Yuen G.G. Mediterranean-style diet is associated with reduced blood pressure variability and subsequent stroke risk in patients with coronary artery disease. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28(4): 501 - 17.
  31. Esselstyn C.B., Gendy G., Doyle J., Golubic M., Roizen M.F. A way to reverse CAD? *J. Fam. Pract.* 2014; 63(7): 356 - 364b.
  32. Alves N.F., Porpino S.K., Monteiro M.M., Gomes E.R., Braga V.A. Coconut oil supplementation and physical exercise improves baroreflex sensitivity and oxidative stress in hypertensive rats. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015; 40(4): 393 - 400.
  33. Harika R.K., Eilander A., Alssema M., Osendarp S.J., Zock P.L. Intake of fatty acids in general populations worldwide does not meet dietary recommendations to prevent coronary heart disease: a systematic review of data from 40 countries. *Ann. Nutr. Metab.* 2013; 63(3): 229 - 38.
  34. Micha R., Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids.* 2010; 45(10): 893 - 905.
  35. Kamisah Y., Periyah V., Periyah V., Lee K.T., Noor-Izwan N., Nurul-Hamizah A., Nurul-Iman B.S. Cardioprotective effect of virgin coconut oil in heated palm oil diet-induced hypertensive rats. *Pharm. Biol.* 2015; 53(9): 1243 - 9.
  36. Willett W.C., Leibel R.L. Dietary fat is not a major determinant of body fat. *Am. J. Med.* 2002; 113 Suppl 9B: 47S - 59S.
  37. Gifford K.D. Dietary fats, eating guides, and public policy: history, critique, and recommendations. *Am. J. Med.* 2002; 113 Suppl 9B: 89S - 106S.
  38. FAO/WHO. Report of a joint: WHO/FAO expert consultation. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Geneva, World Health Organization. 2003.
  39. Lopez D., Niesen M., Bedi M., McLean M.P. Lauric acid dependent enhancement in hepatic SCPx protein requires an insulin deficient environment. *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids.* 2008; 78(2): 131 - 5.
  40. Xue C., Liu Y., Wang J., Zhang R., Zhang Y., Zhang J., Zhang Y. Consumption of medium- and long-chain triacylglycerols decreases body fat and blood triglyceride in Chinese hypertriglyceridemic subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009; 63(7): 879 - 86.
  41. Thevenet J., De Marchi U., Domingo J.S., Christinat N., Bultot L. Medium-chain fatty acids inhibit mitochondrial metabolism in astrocytes promoting astrocyte-neuron lactate and ketone body shuttle systems. *FASEB J.* 2016; 30(5): 1913 - 26.

Поступила 14.12.18

Принята к печати 25.12.18