

УДК: 615.244:[577.125+612.35]: 591.139

**Возрастные особенности модуляции флавоноидами *Chamomilla recutita* содержания и обмена глицеролипидов и холестерина в печени крыс**  
Н.А.Бабенко, Е.Г.Шахова

*Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, НИИ биологии  
(Харьков, Украина)*

В работе исследовали влияние флавоноидов *Chamomilla recutita* на содержание и обмен глицеролипидов и холестерина (ХС) в печени самцов крыс 3- и 24-месячного возраста. Установлено отсутствие влияния флавоноидов на содержание липидов в печени 3-месячных крыс и их модулирующий эффект на повышенное в старости содержание ХС и свободных жирных кислот (СЖК), а также на сниженное содержание фосфатидилхолина (ФХ) в печени 24-месячных животных. С использованием радиоизотопных методов анализа доказано ингибирование флавоноидами биосинтеза ХС и их стимулирующее влияние на синтез ФХ и фосфатидилэтаноламина (ФЭА) de novo.

Ключевые слова: *печень, старение, липиды, флавоноиды, фосфатидилхолин, холестерол.*

**Введение**

Известно, что процесс старения человека и животных часто сопровождается снижением функциональной активности печени, развивающимся на фоне изменения метаболизма липидов (Фролькис, 1989; Zeeh, Platt, 2002; Jansen, 2002). Так, установлено падение скорости ацильного обмена (Бабенко, 1991; Никитин, Бабенко, 1992), изменение жирнокислотного состава липидов различных субклеточных фракций (Alvarez et al., 1993; Кульчицкий и др., 2004), снижение  $\beta$ -окисления жирных кислот (ЖК) (Toth, Tchernov, 2000), существенные модификации обмена ХС и накопление триглицеридов (ТГ) в печени в процессе позднего постнатального онтогенеза (Bose et al., 2005; Mulas et al., 2005; Pessayre et al., 2001). Важной причиной этих изменений считают снижение в старости экспрессии в печени рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR $\alpha$ ), являющихся факторами ядерной транскрипции (Ye et al., 2005). PPAR $\alpha$  модулируют экспрессию генов, включенных в окисление ЖК и метаболизм липопротеинов. Полагают, что изменение метаболизма липидов в организме человека и животных в процессе старения может лежать в основе развития желчекаменной болезни, сахарного диабета, кардиоваскулярных и нейродегенеративных заболеваний (Кульчицкий и др., 2004; Unger, 2002; Фролькис, Мурадян, 1992), что определяет актуальность поиска путей коррекции возрастных нарушений липидного обмена.

Результаты ряда исследований (Wood, 2004; Zern et al., 2003; Kurowska et al., 2004) указывают на способность некоторых флавоноидов (природных фенольных соединений, являющихся компонентами растительной пищи и лекарственных растений) нормализовывать нарушенный при экспериментальной патологии обмен нейтральных липидов путем снижения их синтеза и усиления катаболизма. Так, под действием флавона тангеретина было установлено снижение синтеза ХС, эфиров ХС (ЭХС), ТГ и массы ТГ в клетках линии гепатомы человека Hep G2. Влияние тангеретина на ТГ было ассоциировано со снижением активности диацилглицерин ацилтрансферазы и микросомального ТГ-транспортного протеина. Также была установлена активация тангеретином PPAR, что приводило к повышению окисления ЖК и ТГ. Данные литературы указывают на способность флавоноидов модулировать метаболизм липидов множественными путями (Wood, 2004; Kurowska et al., 2004), однако механизмы реализации биологических эффектов флавоноидов во многом неизвестны, а возрастные аспекты влияния флавоноидов на обмен липидов в печени изучены мало.

Учитывая важную роль нарушения метаболизма липидов в патогенезе заболеваний, развивающихся в процессе старения, данные литературы о модулирующем эффекте некоторых флавоноидов на обмен липидов и актуальность поиска новых флавоноидных препаратов, обладающих гиполипидемическим действием, в настоящей работе изучали влияние флавоноидов *Chamomilla recutita* на содержание и обмен глицеролипидов и холестерина в печени крыс 3- и 24-месячного возраста.

**Объекты и методы исследования**

В работе использовали самцов крыс линии Вистар 3- и 24-месячного возраста массой 120–450 г, содержащихся в стандартных условиях вивария Харьковского национального университета имени В.Н.Каразина. Флавоноиды, выделенные из *Chamomilla recutita* (камилофлан и апигенин-7-гликозид (АП-7-ГЛ)), были предоставлены ГП «Государственный научный центр лекарственных

средств» г. Харькова. Камилофлан представляет собой комплекс флавоноидов, содержащий флавоны, – АП-7-ГЛ (16 %, основной компонент), апигенин, лютеолин и др.; флавонолы – изорамнетин, кверцетин, герниарин и др. При изучении влияния флавоноидов на содержание липидов в печени крыс 3- и 24-месячного возраста камилофлан вводили животным внутривенно в дозе 160 мг/кг в течение 6 дней, затем печень животных, наркотизированных диэтиловым эфиром, перфузировали *in situ* охлажденным изотоническим раствором NaCl, извлекали из брюшной полости и продавливали через перфорированную пластину с диаметром пор 0,3 мм при  $t + 4^{\circ}\text{C}$ . Изолированные гепатоциты выделяли по методу Petrenko и соавт. (Petrenko et al., 1989) (жизнеспособные клетки составляли 85–98 % от их общего количества), ресуспендировали (до концентрации  $6 \cdot 10^6$  клеток в 1 мл) в среде Игла (рН 7,4), содержащей 25 мМ HEPES, пенициллин (61 мг/л) и стрептомицин (100 мг/л), и инкубировали при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 4 или 24 часов.

Липиды из гомогената печени и изолированных гепатоцитов экстрагировали по методу Bligh и Dyer (Bligh, Dyer, 1959) и разделяли на фракции методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей: гексан : диэтиловый эфир :  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (73:25:2, по объему) (Кейтс, 1975). Пятна липидов проявляли в парах йода и идентифицировали, сравнивая со стандартами. Количественное определение содержания липидов в пробах проводили по методу March и Weinstein (March, Weinstein, 1966). Содержание белка – по методу Lowry (Lowry et al., 1951). При изучении влияния флавоноидов на образование фосфолипидов (ФЛ) и ХС в печени 24-месячных крыс суспензию ткани печени интактных животных, приготовленную в буфере Krebs-Хенселлейт с добавлением 12 мМ HEPES, 2 мМ глюкозы, пенициллина (61 мг/л) и стрептомицина (100 мг/л), инкубировали в присутствии  $[^{14}\text{C}]\text{H}_3\text{COONa}$  (5,18 МБк/мл), камилофлана (500 мкг/мл) или АП-7-ГЛ (30 мкМ/л) в течение 1 и 3 часов при  $t + 37^{\circ}\text{C}$ . Хлороформенную фазу использовали для хроматографического разделения липидов. Радиоактивность проб измеряли с помощью счетчика БЕТА-1 («Медприбор», Киев). При анализе полученных данных использовали *t*-критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA, критерий Turkey и Fisher LSD-test). Различия между группами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Настоящим исследованием установлено, что в гомогенате печени контрольных крыс 24-месячного возраста содержание СЖК и ХС статистически значимо выше, а ФХ – ниже, чем у молодых животных (табл. 1).

Таблица 1.

Влияние камилофлана на содержание липидов в печени крыс 3- и 24-месячного возраста, нмоль/мг белка ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Возраст животных, мес.	Липиды	Экспериментальные условия	
		Контроль	Камилофлан
3	Диацилглицерин	15,52±0,43	15,29±0,55
	Триацилглицерин	51,82±3,52	56,46±4,63
	Свободные жирные кислоты	24,62±2,23	23,33±1,11
	Фосфатидилхолин	92,77±8,83	87,88±4,91
	Холестерол	12,16±1,57	15,83±1,27
24	Диацилглицерин	17,36±1,75	16,67±0,81
	Триацилглицерин	56,50±7,49	49,48±3,47
	Свободные жирные кислоты	35,33±2,04**	23,77±1,12*
	Фосфатидилхолин	59,66±5,32**	97,26±3,04*
	Холестерол	34,28±4,59**	14,92±1,47*

Примечания: \* – здесь и далее – достоверно по отношению к контролю, \*\* – достоверно по отношению к животным 3-месячного возраста,  $p < 0,05$ .

Результаты определения содержания СЖК в изолированных гепатоцитах крыс также свидетельствуют о накоплении этих производных липидов с возрастом: в клетках 3-месячных крыс уровень СЖК составлял  $58,0 \pm 1,0$ , а у животных 24-месячного возраста –  $87,6 \pm 3,2$  нмоль на  $6 \cdot 10^6$  клеток ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ).

Повышение уровня СЖК в сыворотке крови и печени человека и животных в позднем постнатальном онтогенезе отмечено многими исследователями (Фролькис, Мурадян, 1992; Boden, 1998; Unger, 2002). Установлено снижение в старости интенсивности включения ЖК в фосфолипиды клеток печени (Бабенко, 1991), происходящее на фоне замедления окисления ЖК в тканях и

угнетения процессов реацилирования. Также показано повышение с возрастом активности фосфолипазы  $A_2$  (ФЛ  $A_2$ ) (Hirabayashi et al., 2004), что, наряду с вышеуказанным, может являться важной причиной накопления СЖК в старости. В пользу этого предположения свидетельствуют полученные нами данные об увеличении на 14% в процессе инкубации высвобождения СЖК из эндогенных липидов изолированных клеток печени 24-месячных крыс, по сравнению с молодыми животными. Указанный эффект может быть результатом активации липолитических ферментов в старости.

R.H.Unger (Unger, 2002, 2003) полагает, что избыточное накопление СЖК в клетках неадипозных тканей в старости может быть результатом их возрастной резистентности к действию лептина – гормона, физиологическая роль которого заключается в регуляции гомеостаза липидов в неадипозных тканях. Автор считает, что резистентность клеток к действию лептина индуцирует аккумуляцию липидов в клетках неадипозных тканей и липотоксичность, что приводит к развитию инсулинорезистентности. В свою очередь, резистентность к действию инсулина, как полагают, приводит к нарушению синтеза ЖК, что может сопровождаться извлечением депонированных ЖК из адипозных тканей и дальнейшим повышением их уровня в плазме крови.

Согласно результатам настоящего исследования и данным литературы, старение также сопровождается и повышением содержания ХС и его эфиров в тканях разных органов человека и экспериментальных животных (Uchida et al., 1978; Mulas et al., 2005; Bose et al., 2005). Важными причинами возрастного увеличения уровня ХС считают значительное снижение экспрессии мРНК нейтральной гидролазы ЭХС и кавеолина-1 (белков, включенных в гидролиз и экспорт ХС), снижение экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности (Bose et al., 2005), повышение синтеза ХС в экстрагепатических тканях (Mulas et al., 2005), снижение его билиарной и фекальной экскреции, а также – снижение абсорбции ХС в кишечнике в старости (Uchida et al., 1978; Pallottini et al., 2005). В экспериментах на целом организме и перфузируемой печени старых животных выявлено снижение ХС-7 $\alpha$ -гидроксилазной активности печени, что приводит к уменьшению использования ХС в синтезе желчных кислот.

Снижение содержания ФХ в печени старых крыс, установленное в настоящей работе, также отмечено и другими исследователями (Lepagnol, Heidet, 1993). Так, показано снижение доли ФХ в составе фосфолипидов (ФЛ) мембран различных типов старых клеток в результате интенсификации процессов перекисного окисления ФЛ, сопровождающегося повышением в мембранах уровня гидропероксида ФХ. Одной из важных причин уменьшения содержания ФХ в клетках при старении является нарушение его биосинтеза вследствие снижения активности цитидинтрифосфат-фосфохолин цитидилтрансферазы и включения цитидиндифосфатхолина (ЦДФ) в ФХ. Не следует также исключать возможность снижения уровня ФХ в старости за счет усиления секреции общих ФЛ печенью в составе желчи, о котором свидетельствуют исследования Uchida и соавторов (Uchida et al., 1978). Полагают, что указанные изменения метаболизма ФХ модулируют физико-химические свойства плазматических мембран, что является важной причиной снижения текучести липидного бислоя и может приводить к нарушению проницаемости мембран и созданию условий, способствующих сокращению продолжительности жизни. Таким образом, важной причиной накопления СЖК и ХС и снижения уровня ФХ в печени 24-месячных крыс, по-видимому, является изменение в старости активности ферментов, вовлеченных в метаболизм и транспорт этих липидов.

Многочисленное введение камиллофлана молодым животным не вызывало статистически значимых изменений содержания изучаемых липидов в их печени (см. табл. 1). Наряду с этим, в печени старых крыс камиллофлан вызывал снижение уровня ХС и ЖК, а также повышение содержания ФХ до уровня молодых животных (см. табл. 1).

Как было показано (Hirabayashi et al., 2004), изменение содержания СЖК в клетках может быть связано с изменением активности ФЛ  $A_2$ . В экспериментах на лейкоцитах человека установлено, что кверцетин является эффективным ингибитором ФЛ  $A_2$ , а апигенин в клетках линии А549 ингибирует инициируемое ФЛ  $A_2$  высвобождение арахидоновой кислоты и образование эйкозаноидов (Gil et al., 1994). Нашими предыдущими исследованиями (Шахова, Бабенко, 2005) установлено, что флавоноиды камиллофлана и АП-7-ГЛ существенным образом подавляют высвобождение СЖК в изолированных клетках печени, при этом эффект АП-7-ГЛ носит дозозависимый характер: субтоксическая доза этого флавоноида (60 мкМ) не влияет на уровень СЖК. Таким образом, можно предположить, что флавоноиды камиллофлана снижают содержание СЖК в печени 24-месячных крыс, ингибируя активность ФЛ  $A_2$ . Результаты, полученные нами ранее (Шахова, Бабенко, 2005), указывают также и на наличие еще одного пути снижения флавоноидами содержания СЖК в печени крыс: их элиминацию за счет усиления процессов ацилирования ФЛ и синтеза диацилглицерина (ДАГ).

Нормализация сниженного с возрастом уровня ФХ в печени старых крыс под действием камиллофлана, вероятно, связана с плейотропностью эффектов флавоноидов. Показано, что

флавоноиды способны связываться с головной группой ФХ мембран, защищать его молекулу от окисления, регенерировать  $\alpha$ -токоферол и ингибировать аккумуляцию гидропероксидов ФХ (Teгао et al., 1994). Гидрофобные фрагменты молекулы флавоноидов способны проникать в глубину липидного бислоя и стабилизировать мембраны, модифицируя плотность упаковки липидов и, возможно, снижая доступность ФХ для свободных радикалов, инициирующих перекисное окисление ФЛ (Arora et al., 2000). Учитывая тот факт, что гидролиз ФХ ФЛ  $A_2$  является важным путем катаболизма этого ФЛ (Li et al., 2005), можно предположить, что ингибирование ФЛ  $A_2$  флавоноидами также вносит вклад в снижение деградации ФХ и увеличение его массы в печени.

Важной причиной повышения содержания ФХ в печени старых животных под влиянием флавоноидов может быть также и стимуляция ими синтеза этого ФЛ. Известно, что ДАГ служит общим субстратом в синтезе нейтральных липидов и ФЛ (Tronchere et al., 1994). ДАГ является предшественником финального этапа синтеза ФХ de novo, а также вовлечен в регуляцию этого процесса (Kitos et al., 2006). Установлено, что ДАГ индуцирует транслокацию в мембрану и активацию цитидинтрифосфат-фосфохолин цитидилтрансферазы (фермента, лимитирующего синтез ФХ), что сопровождается усилением образования ФХ. Поскольку флавоноиды камилофлана стимулируют синтез ДАГ, не исключено, что повышение содержания ФХ в печени старых крыс под действием камилофлана происходит и за счет увеличения массы этого предшественника синтеза ФХ.

Настоящим исследованием установлено, что флавоноиды *Chamomilla recutita* оказывают стимулирующее влияние на синтез ФХ и ФЭА в печени старых крыс (рис. 1).

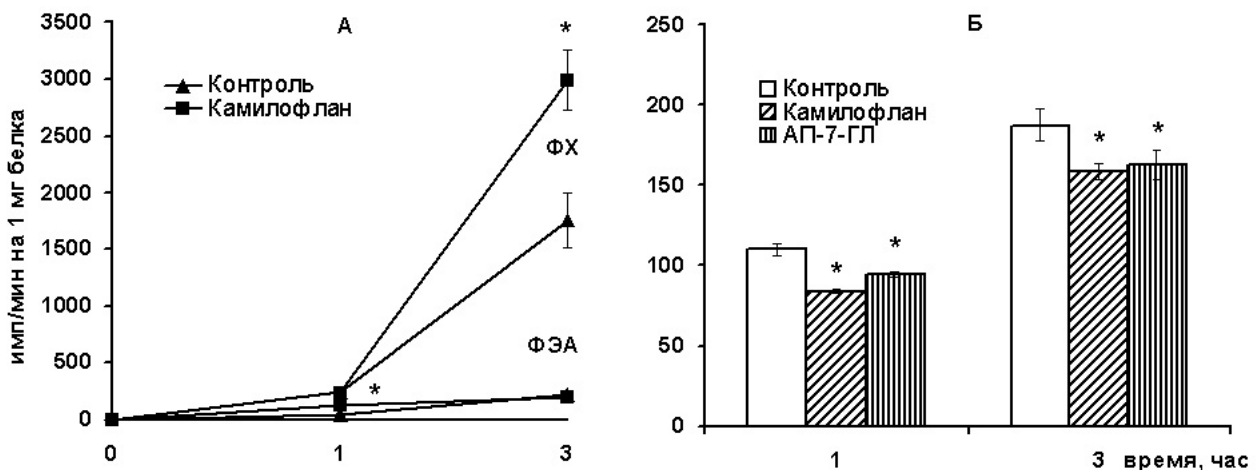


Рис. 1. Влияние флавоноидов на образование [ $^{14}$ C]липидов: ФХ, ФЭА (А) и ХС (Б) в суспензии ткани печени 24-месячных крыс

Известно, что основная часть ФХ в клетках млекопитающих синтезируется ЦДФ-холиновым путем (Tronchere et al., 1994). Однако в печени около 30% ФХ образуется путем метилирования ФЭА фосфатидилэтаноламин метилтрансферазой (DeLong et al., 1999), в результате чего образуется пул ФХ, содержащий значительно более длинноцепочечные и полиненасыщенные жирнокислотные остатки, чем молекулярные разновидности, синтезированные ЦДФ-холиновым путем. По всей видимости, стимулирование синтеза ФХ в печени старых крыс под влиянием камилофлана, обнаруженное в настоящей работе, происходит как путем активации ЦДФ-холинового пути, так и в результате метилирования ФЭА. Тот факт, что накопление [ $^{14}$ C]ФЭА, отмеченное к 1-му часу инкубации под действием камилофлана и АП-7-ГП, к 3-му часу сменяется снижением скорости образования радиоактивного ФЭА, позволяет предположить, что вновь синтезированный ФЭА используется в синтезе ФХ (см. рис. 1).

Учитывая данные литературы о регулирующем влиянии некоторых флавоноидов на метаболизм ХС (Zern et al., 2003; Kawakami et al., 2005), представилось важным исследовать эффект флавоноидов камилофлана на синтез ХС с целью изучения механизмов нормализующего действия флавоноидов на повышенный в старости уровень этого липида.

Установлено, что и камилофлан, и АП-7-ГП снижают содержание [ $^{14}$ C]ХС в печени старых животных по сравнению с контролем, что в данных экспериментальных условиях свидетельствует об ингибирующем влиянии флавоноидов на образование ХС из [ $^{14}$ C]H<sub>3</sub>COONa (см. рис. 1).

Согласно данным литературы, флавоноиды оказывают регулирующее влияние на ключевые ферменты обмена ХС в организме человека и экспериментальных животных. Так, в исследованиях на крысах, морских свинках и собаках показано, что кверцетин, мирицетин и кемпферол значительно



снижают уровень ХС в плазме крови животных, содержащихся на диетах, богатых ХС (Zern et al., 2003). Авторами установлено, что важной причиной снижения содержания ХС под действием флавоноидов является модуляция ими активности ГМГ-КоА редуктазы (ключевого фермента в биосинтезе ХС), фосфатидилхолин–холестерин–ацилтрансферазы и повышение синтеза рецепторов липопротеидов низкой плотности в печени.

Таким образом, в настоящей работе установлено, что флавоноиды камилофлана при многократном внутрижелудочном введении не влияют на содержание исследуемых липидов в печени 3-месячных крыс и модулируют измененный с возрастом уровень ХС, СЖК и ФХ в печени 24-месячных животных. Важными причинами повышения содержания ФХ под влиянием флавоноидов являются стимуляция ими в печени старых животных синтеза *de novo* ФХ и ФЭА, активация процессов ацилирования ФЛ и образования предшественников ФЛ – ДАГ. В то время как в нормализацию уровня ХС флавоноидами вовлечены пути ингибирования биосинтеза этого липида.

### Список литературы

- Бабенко Н.А. Влияние тиреоидных гормонов на метаболизм жирнокислотных компонентов липидов плазматических мембран клеток печени крыс разного возраста // Украинский биохимический журнал. – 1991. – Т.63, №1. – С. 50–55.
- Кейтс М. Техника липидологии. – М.: Мир, 1975. – 322с.
- Кульчицкий О.К., Потапенко Р.И., Новикова С.Н., Нижанковская О.В. Процессы пероксидации липидов в стенке аорты крыс разного возраста // Проблемы старения и долголетия. – 2004. – Т.13, №4. – С. 502–509.
- Никитин В.Н., Бабенко Н.А. Возрастные особенности влияния тиреоидных гормонов на липиды клеток и клеточных ядер печени белых крыс / Биохимия и физиология возрастного развития организма. – Киев: Наукова думка, 1992. – С. 198–208.
- Фролькис В.В. Долголетие: действительное и возможное. – Киев: Наукова думка, 1989. – 248с.
- Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Старение, эволюция и липидный обмен. – К.: Наукова думка, 1992. – 336с.
- Шахова Е.Г., Бабенко Н.А. Влияние флавоноидов на содержание липидов в изолированных гепатоцитах крыс разного возраста // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т.9, №2. – С. 259–261.
- Alvarez E., Ruiz-Gutierrez V., Santa Maria C., Machado A. Age-dependent modification of lipid composition and lipid structural order parameter of rat peritoneal macrophage membranes // Mech. Ageing Dev. – 1993. – Vol.71, № 1–2. – P. 1–12.
- Arora A., Byrem T.M., Nair M.G., Strasburg G.M. Modulation of lysosomal membrane fluidity by flavonoids and isoflavonoids // Arch. Biochem. Biophys. – 2000. – Vol.373, №1. – P. 102–109.
- Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // Can. J. Biochem. Physiol. – 1959. – Vol.37, №8. – С. 911–917.
- Boden G. Free fatty acids (FFA), a link between obesity and insulin resistance // Front. Biosci. – 1998. – Vol.3. – P. d169–175.
- Bose C., Bhuvaneshwaran C., Udupa K.B. Age-related alteration in hepatic acyl-CoA: cholesterol acyltransferase and its relation to LDL receptor and MAPK // Mech. Ageing Dev. – 2005. – Vol.126, № 6–7. – P. 740–751.
- DeLong C.J., Shen Y-J., Thomas M.J., Cui Z. Molecular distinction of phosphatidylcholine synthesis between the CDP-choline pathway and phosphatidylethanolamine methylation pathway // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol.274, №42. – P. 29683–29688.
- Gil B., Sanz M.J., Terencio M. et al. Effects of flavonoids on *Naja naja* and human recombinant synovial phospholipases A2 and inflammatory responses in mice // Life Sci. – 1994. – Vol.54, №20. – P. PL333–338.
- Hirabayashi T., Murayama T., Shimizu T. Regulatory mechanism and physiological role of cytosolic phospholipase A2 // Biol. Pharm. Bull. – 2004. – Vol.27, №8. – P. 1168–1173.
- Jansen P.L. Liver disease in the elderly // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol.16, №1. – P. 149–158.
- Kawakami Y., Tsurugasaki W., Nakamura S., Osada K. Comparison of regulative functions between dietary soy isoflavones aglycone and glucoside on lipid metabolism in rats fed cholesterol // J. Nutr. Biochem. – 2005. – Vol.16, №4. – P. 205–212.
- Kitos T.E., Choi C.M., Cornell R.B. Angiotensin stimulates phosphatidylcholine synthesis via a pathway involving diacylglycerol, protein kinase C, ERK1/2, and CTP:phosphocholine cytidyltransferase // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol.1761, №2. – P. 272–279.
- Kurowska E.M., Manthey J.A., Casaschi A., Theriault A.G. Modulation of HepG2 cell net apolipoprotein B secretion by the citrus polymethoxyflavone, tangeretin // Lipids. – 2004. – Vol.39, №2. – P. 143–151.

- Lepagnol J.M., Heidet V. Comparative effects of aging process on phosphatidylcholine biosynthesis pathway: a key role for CTP-phosphocholine cytidyltransferase? // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1993. – Vol.695. – P. 86–90.
- Li Z., Agellon L.B., Vance D.E. Phosphatidylcholine homeostasis and liver failure // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol.280, №45. – P. 37798–37802.
- Lowry O.N., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randal R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol.193. – P. 365–375.
- March J.B., Weinstein D.B. Simple charring method for determination of lipids // J. Lipid Res. – 1966. – Vol.7, №4. – P. 574–580.
- Mulas M.F., Demuro G., Mulas C. et al. Dietary restriction counteracts age-related changes in cholesterol metabolism in the rat // Mech. Ageing Dev. – 2005. – Vol.126, № 6–7. – P. 648–654.
- Pallottini V., Martini C., Pascolini A. et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase deregulation and age-related hypercholesterolemia: a new role for ROS // Mech. Ageing Dev. – 2005. – Vol.126, №8. – P. 845–851.
- Pessayre D., Berson A., Fromenty B., Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis // Semin. Liver Dis. – 2001. – Vol.21, №1. – P. 57–69.
- Petrenko A.Y., Grishchuk V.P., Sukach A.N. et al. Energy state of hepatocytes of fed rats isolated by the means of EDTA and vibration // Biokhimiya. – 1989. – Vol.54, №12. – С. 1952–1955.
- Terao J., Piskula M., Yao Q. Protective effect of epicatechin, epicatehin gallate, and quercetin on lipid peroxidation in phospholipid bilayers // Arch. Biochem. Biophys. – 1994. – Vol.308, №1. – P. 278–284.
- Toth M.J., Tchernof A. Lipid metabolism in the elderly // Eur. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol.54, Suppl.3. – P. S121–125.
- Tronchere H., Record M., Terce F., Chap H. Phosphatidylcholine cycle and regulation of phosphatidylcholine biosynthesis by enzyme translocation // Biochim. Biophys. Acta. – 1994. – Vol.1212, №2. – P. 137–151.
- Uchida K., Nomura Y., Kadowaki M. et al. Age-related changes in cholesterol and bile acid metabolism in rats // J. Lipid Res. – 1978. – Vol.19, №5. – P. 544–552.
- Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome // Trends Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol.14, №9. – P. 398–403.
- Unger R.H. Lipotoxic diseases // Annu. Rev. Med. – 2002. – Vol.53. – P. 319–336.
- Wood N. Hepatolipidemic effects of naringenin in high cornstarch-versus high coconut oil-fed rats // J. Med. Food. – 2004. – Vol.7, №3. – P. 315–319.
- Ye P., Wang Z.J., Zhang X.J., Zhao Y.L. Age-related decrease in expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  and its effects on development of dyslipidemia // Chin. Med. J. – 2005. – Vol.118, №13. – P. 1093–1098.
- Zeeh J., Platt D. The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age // Gerontology. – 2002. – Vol.48, №3. – P. 121–127.
- Zern T.L., West K.L., Fernandez M.L. Grape polyphenols decrease plasma triglycerides and cholesterol accumulation in the aorta of ovariectomized guinea pigs // J. Nutr. – 2003. – Vol.133, №7. – P. 2268–2272.

**Вікові особливості модуляції флавоноїдами *Chamomilla recutita* вмісту і обміну  
гліцероліпідів та холестеролу в печінці щурів**

**Н.О.Бабенко, О.Г.Шахова**

У роботі вивчали вплив флавоноїдів *Chamomilla recutita* на вміст і обмін гліцероліпідів і холестеролу в печінці самців щурів 3- та 24-місячного віку. Установлено відсутність впливу флавоноїдів на вміст ліпідів у печінці 3-місячних тварин та їх модулюючий вплив на підвищений вміст холестеролу і вільних жирних кислот та знижений вміст фосфатидилхоліну в печінці 24-місячних щурів. За допомогою радіоізотопних методів аналізу доведено інгібування флавоноїдами біосинтезу холестеролу та їх стимулюючий вплив на синтез de novo фосфатидилхоліну і фосфатидилетаноламіну.

Ключові слова: печінка, старіння, ліпіди, флавоноїди, фосфатидилхолін, холестерол.

---

**Age-related peculiarities of glycerolipid and cholesterol metabolism modulation in rat liver by  
*Chamomilla recutita* flavonoids  
N.A.Babenko, E.G.Shakhova**

Age-related peculiarities of *Chamomilla recutita* flavonoids effects on glycerolipid and cholesterol content and metabolism in the liver of 3- and 24-month-old male Wistar rats have been investigated. Flavonoids normalize the lowered level of phosphatidylcholine in the liver of 24-month-old animals by stimulating its synthesis. Flavonoids decrease the heightened level of cholesterol in the liver of aged animals by inhibition of its biosynthesis.

Key words: *liver, flavonoids, ageing, lipids, phosphatidylcholine, cholesterol.*

---

**Представлено Л.О.Бондаренко  
Рекомендовано до друку В.А.Бондаренком**