

Экстракт плодов черноплодной рябины (*Sorbaronia mitschurinii*) влияет на выживаемость *Drosophila melanogaster* с моделью бокового амиотрофического склероза в зависимости от концентрации

Н. В. Земская*, Е. Ю. Платонова*, Н. Р. Пакшина*,
М. В. Шапошников*, А. А. Москалёв*^{**, **}

* Институт биологии Коми научного центра
Уральского отделения Российской академии наук,
г. Сыктывкар

** Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН,
г. Москва
zemskeya@ib.komisc.ru

Аннотация

Боковой амиотрофический склероз – нейродегенеративное заболевание, проявляющееся во взрослом возрасте, характеризуется потерей двигательной активности, дегенерацией двигательных нейронов в головном, спинном мозге и, в конечном счете, остановкой дыхания. В настоящее время заболевание является неизлечимым, и механизмы его воздействия мало изучены, но активно ведутся исследования терапевтических препаратов для дальнейшего снижения осложнений и отсрочивания негативных последствий болезни. Ранее нами был показан геропротекторный потенциал экстракта плодов черноплодной рябины (*Sorbaronia mitschurinii*) на *D. melanogaster* при кратковременном применении, а также наблюдали увеличение медианной продолжительности жизни особей линии *elav[c155]-Gal4>UAS-Aβ42* (модель болезни Альцгеймера у дрозофилы). Нами выдвинута гипотеза о возможном положительном эффекте экстракта черноплодной рябины в концентрациях 0,1, 1, 5 и 10 мг/мл на выживаемость линии *Drosophila* с моделью бокового амиотрофического склероза (с мутацией в гене *Sod¹*). Установили, что этанольный экстракт ягод в концентрации 0,1 мг/мл увеличивал медианную продолжительность жизни самцов на 22 %. При добавлении экстракта в концентрациях 1 и 5 мг/мл наблюдали снижение медианной и максимальной продолжительности жизни самцов на 14 % и 33 % соответственно. При этом экстракт черноплодной рябины не оказывал статистически значимого воздействия на продолжительность жизни самок. Данные результаты свидетельствуют о потенциальном нейропротекторном эффекте экстракта плодов черноплодной рябины.

Ключевые слова:

боковой амиотрофический склероз, черноплодная рябина, продолжительность жизни, экстракт, *Drosophila melanogaster*

Black chokeberry (*Sorbaronia mitschurinii*) fruit extract affects the survival of *Drosophila melanogaster* with the model of amyotrophic lateral sclerosis depending on the concentration

N. V. Zemskaya*, E. Yu. Platonova*, N. R. Pakshina*,
M. V. Shaposhnikov*, A. A. Moskalev*^{**, **}

* Institute of Biology, Komi Science Centre of the Ural Branch of the
Russian Academy of Sciences,
Syktyvkar

** V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian
Academy of Sciences,
Moscow

zemskeya@ib.komisc.ru

Abstract

The modern society takes a keen interest in healthy longevity and possibilities of slowing down the age-related diseases. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that declares itself in adult people (at the age of about 60 years) and is characterized by loss of motor activity, degeneration of motor neurons in brain and spinal cord, and, finally, by respiratory arrest. The disease is currently incurable with its action mechanisms largely understudied but the scientists actively search for therapeutic drugs to further reduce the number of possible complications and delay the negative effects of the disease. Previously, we demonstrated the positive heroprotective potential of black chokeberry (*Sorbaronia mitschurinii*) extract on the wild-type line *Canton-S* on short-term application and observed the increase in the median lifespan of males and females of the *elav[c155]-Gal4>UAS-Aβ42* line, which is a model of Alzheimer's disease in *Drosophila*. In the present work, we proposed a hypothesis on a possible positive effect of black chokeberry extract at concentrations of 0.1, 1, 5 and 10 mg/mL on the survival of a *Drosophila* line with the model of amyotrophic lateral sclerosis (with mutation in the *Sod¹* gene). We found that the ethanolic extract of black chokeberry fruits at a concentration of 0.1 mg/mL increased the median lifespan of males by 22 %. When the extract was added to food at concentrations of 1 and 5 mg/mL, we observed a decrease in median and maximum lifespan of males by 14 and 33 %, respectively. However, the ethanolic extract of black chokeberry at any concentrations studied had no statistically significant effect on the survival of females. These results indicate a potential neuroprotective effect of the extract of black chokeberry fruits.

Keywords:

amyotrophic lateral sclerosis, black chokeberry, lifespan, extract, *Drosophila melanogaster*

Введение

Боковой амиотрофический склероз (далее – БАС) – нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, которое характеризуется прогрессирующей дегенерацией двигательных нейронов в головном и спинном мозге, мышечной слабостью, а также непосредственным старением организма (проявляется примерно в возрасте 60 лет) [1–4]. В конечном итоге прогрессирующая дегенерация приводит к дыхательной недостаточности – основной причине смерти при БАС [1, 5, 6]. Большинство случаев БАС являются спорадическими, но примерно 10 % случаев обусловлены наследственными мутациями в идентифицированных генах [7]. Мутации, вызывающие БАС, были обнаружены более чем в 40 генах, среди них наиболее частыми являются гены *SOD1*, *C9orf72*, *FUS* и TDP-43 (известный как TARBP, или ДНК-связывающий белок TAR) [7–9].

Cu-, Zn-зависимая супероксиддисмутаза 1 (SOD1) является первым белком, для которого обнаружена связь с БАС [10]. Функция SOD1 заключается в катализе преобразования высокоактивного супероксидного радикала (O_2^-), вырабатываемого в процессе клеточного дыхания, в молекулярный кислород (O_2) и перекись водорода (H_2O_2) [7, 11]. Многочисленные исследования демонстрируют повышенный уровень окислительного стресса при БАС [12–14]. Установлено, что около 20 % случаев семейного БАС (что составляет 5–10 % всех случаев) вызваны мутациями в гене *SOD1* [15]. Именно поэтому окислительный стресс можно рассматривать в качестве одного из центральных механизмов в патогенезе БАС [16].

На сегодняшний день у человека описано около 200 мутаций *hSOD1*, связанных с БАС [17]. Большинство из них являются миссенс-мутациями [18]. Один из наиболее известных патологических механизмов БАС, связанного с SOD1, – это наличие окислительного стресса выше порогового значения, вызванного высоким уровнем неактивированных свободных радикалов и образованием реактивных форм кислорода/азота [4, 16]. Таким образом, животные и клеточные культуры с мутациями в гене *SOD1* могут быть использованы в качестве моделей БАС для изучения его механизмов [16]. В настоящее время известны линии *Drosophila melanogaster* с мутациями в гене *SOD1*, включая семейную (*SOD^F*) и спорадическую (*SOD^S*) формы [5, 19]. В ряде исследований показано, что нулевые мутации гена *SOD1* у *Drosophila melanogaster*, такие как делеции или миссенс-мутации, инактивирующие ферментативную активность белка, приводили к развитию характерного фенотипа. При этом у дрозофил была резко (на 85–90 %) сокращена медианная продолжительность жизни, нарушена локомоторная активность и снижена устойчивость к условиям окислительного стресса [18–20].

Плодовая мушка *Drosophila melanogaster* является распространенным генетическим модельным объектом, для которого описаны гены, ассоциированные с болезнями на тканеспецифическом и клеточно-специфическом уровнях. Эти гены можно активировать или подавлять для

выявления патологических поведенческих реакций организма [7]. Кроме того, дрозофила простой в обращении и содержании объект экспериментальной генетики [7]. В настоящее время *Drosophila* активно используется при изучении таких нейродегенеративных заболеваний, как болезни Хантингтона [21], Паркинсона [22], Альцгеймера [23] и боковой амиотрофический склероз [5, 7, 24]. В качестве модели различных заболеваний *Drosophila* является эффективной для выявления возможных генетических механизмов и моделирования фенотипов заболеваний. Кроме того, дрозофилу используют для тестирования потенциальных терапевтических средств [25].

Модель БАС *Drosophila* с мутацией в гене *sod1* характеризуется высоким фенотипическим сходством с пациентами с БАС на разных уровнях функциональной организации, включая двигательные нарушения, дегенерацию моторных нейронов, наличие внутриклеточных включений, митохондриальных нарушений, окислительных повреждений и сниженной выживаемости (ранняя летальность) [4, 5, 26, 27]. Данные особенности позволяют использовать дрозофилу при проведении скрининга предполагаемых нейропротекторных агентов, а также для анализа генетических механизмов и фенотипических признаков БАС [4].

На сегодняшний день БАС является неизлечимым заболеванием, причины которого в большинстве случаев неизвестны, а механизмы повреждения двигательных нейронов сложны и полностью не изучены. В связи с этим ведется активный поиск терапевтических вмешательств, направленных на облегчение симптомов, предотвращения осложнений и замедления прогрессирования заболеваний [4, 8, 16]. Особый интерес представляет разработка новых препаратов на основе природных соединений с антиоксидантной активностью, которые при низком риске возникновения побочных эффектов позволят отсрочить данное заболевание и улучшить качество жизни с возрастом [28].

Черноплодная рябина богата фенольными соединениями, включая процианидины, антоцианы, фенольные кислоты и их аналоги [29–32], являющиеся природными антиоксидантами и противовоспалительными фитохимическими веществами и способны снижать уровень свободных радикалов в организме и за счет этого увеличивать выживаемость в условиях окислительного стресса [33, 34]. Ягоды близкой к черноплодной рябине аронии (*Sorbaronia mitschurini*) также оказывают положительный эффект на продолжительность жизни (далее – ПЖ) плодовых мушек, обладают антипролиферативным, антиоксидантным, противовоспалительным, антимикробным, гастропротекторным эффектом, а также улучшают когнитивное состояние модельных организмов при нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера и Паркинсона) [35, 36]. Комбинация фитохимических веществ, содержащихся в ягодах черноплодной рябины или аронии, может обеспечить большую пользу для здоровья, чем отдельно используемые антиоксидантные соединения, за счет аддитивного и синергического эффектов [37]. Иско-

дя из этого, мы предположили, что экстракт черноплодной рябины (*Sorbaronia mitschurinii*) может оказать положительный эффект на выживаемость дрозофил с моделью БАС.

Материалы и методы

Экстракция. Ягоды черноплодной рябины (*Sorbaronia mitschurinii*) были собраны в Ботаническом саду (Научная коллекция живых растений, № 507428) Института биологии Коми НЦ УрО РАН (Северо-Запад России) в осенний период (август–сентябрь). Экстракцию ягод проводили по методике, описанной ранее в работе [29]. Экспериментальные концентрации экстракта ягод черноплодной рябины были приготовлены из полученного этанольного экстракта путем разбавления 96%-ным этанолом.

Линии *Drosophila*. Для проведения экспериментов использовали линию с мутацией в гене супероксиддисмутазы 1 *Sod1^{nl}* (#24492, Bloomington Stock Center, USA), основного цитоплазматического фермента, ответственного за обезвреживание свободных радикалов. Линия *Sod1^{nl}* характеризуется средней продолжительностью жизни гомозигот – около 11 суток [20].

Анализ продолжительности жизни. Контрольные и экспериментальные особи были собраны в течение 24 ч после вылупления имаго. С использованием углекислотного наркоза (Genesee Scientific, США) мух сортировали по полу и рассаживали в пробирки по 30 особей. Самцы и самки жили отдельно. Начиная с первого дня жизни имаго ежедневно вели подсчет числа умерших особей, два раза в неделю мух переносили на свежую среду. Контрольных и опытных мух содержали при температуре +25 °С и 12-часовом режиме освещения. Для поддержания стабильных условий содержания использовали климатические камеры Binder KBF720-ICH (Binder, Германия). Состав питательной среды, на которой содержали контрольных и опытных животных при проведении всех экспериментов, был следующий: вода – 1 л, кукурузная мука – 92 г, сухие дрожжи – 32,1 г, агар-агар – 5,2 г, глюкоза – 136,9 г, раствор 10%-ного нипагина в этаноле – 10 мл, раствор 50%-ной пропионовой кислоты – 10 мл [29].

Экстракт ягод черноплодной рябины в 96%-ном этаноле (30 мкл) наносили на поверхность питательной среды. В качестве контроля использовали среду с добавлением этилового спирта в том же объеме. Изучали экстракт в концентрациях 0,1; 1; 5 и 10 мг/мл. Дрозофил кормили экстрактом на протяжении всей жизни.

Статистический анализ полученных результатов. Значимость различий между кривыми выживаемости оценивали с помощью логрангового теста [38]. Анализ статистических данных выполняли с помощью онлайн приложения для анализа выживаемости OASIS 2 [39].

Результаты и их обсуждение

Старение – неизбежный процесс, который вызывает существенные изменения в экспрессии генов в органах и тканях, включая центральную нервную систему [40–42]. Ряд характерных признаков старения, включая геномную нестабильность, эпигенетические изменения и клеточное старение, связаны с нейродегенерацией, что позволяет рассматривать старение в качестве основного фактора риска развития нейродегенеративных заболеваний, включая БАС [43]. Поскольку риск развития БАС резко возрастает с возрастом, всемирная тенденция к увеличению продолжительности жизни, вероятно, будет способствовать глобальному росту заболеваемости БАС [44].

В настоящей работе в качестве дрозофилиной модели БАС использовали линию с мутацией в гене *Sod1^{nl}*, основного цитоплазматического фермента, ответственного за обезвреживание свободных радикалов. В ходе про-

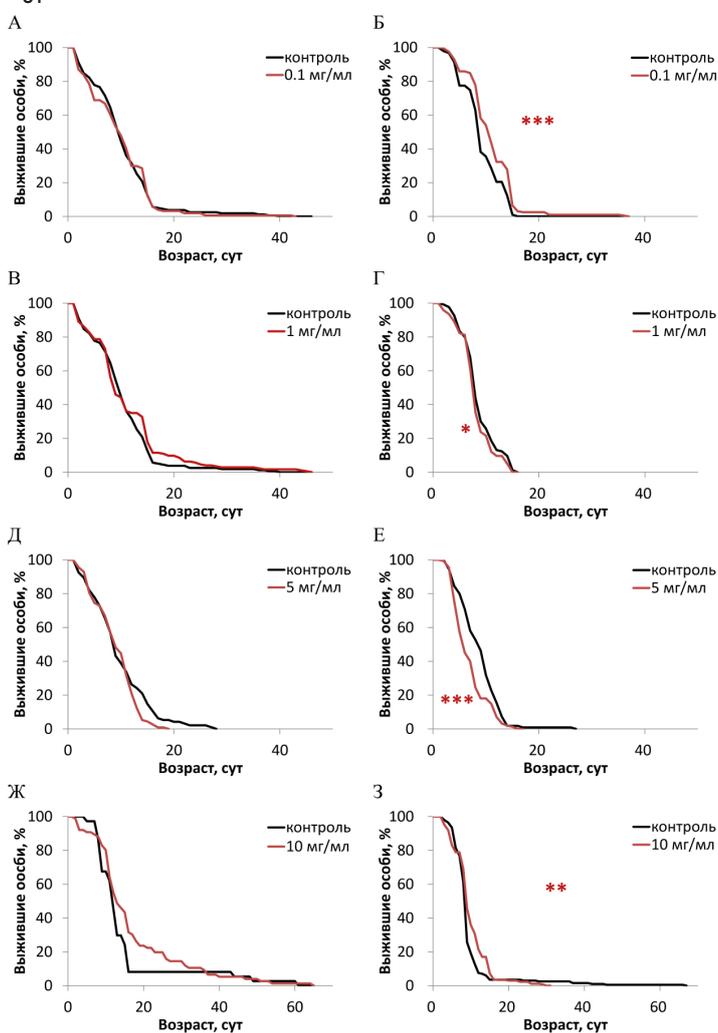


Рисунок. Влияние экстракта ягод черноплодной рябины на продолжительность жизни самцов (А, В, Д, Ж) и самок (Б, Г, Е, З) дрозофил с моделью БАС. Представлены объединенные данные трех-четырёх биологических повторностей.

Примечание. Логранговый критерий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Figure. The effect of black chokeberry fruit extract on the lifespan of male (A, B, D, Ж) and female (Б, Г, Е, З) *Drosophila* with the ALS model. Summarized data of three – four biological replicates are presented.

Note. Log-rank test: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

The effect of black chokeberry extract on the lifespan of *Drosophila* with the ALS model

Вариант	N	50%	d50%, %	Фишер	90%	d90%, %	Фишер	ЛР	ЛР _{БФ}
Самцы									
Контроль	186	9	n/a	n/a	15	n/a	n/a	n/a	n/a
0,1 мг/мл	198	11	22	0,0001	15	0	0,0067	0	0
контроль	260	8	n/a	n/a	14	n/a	n/a	n/a	n/a
1 мг/мл	282	8	0	0,053	12	-14	0,0452	0,025	0,025
контроль	110	9	n/a	n/a	13	n/a	n/a	n/a	n/a
5 мг/мл	155	6	-33	0,0041	12	-8	0,1556	0	0
контроль	199	9	n/a	n/a	12	n/a	n/a	n/a	n/a
10 мг/мл	265	9	0	0,000011	15	25	0,1048	0,0037	0,0037
Самки									
Контроль	158	10	n/a	n/a	16	n/a	n/a	n/a	n/a
0,1 мг/мл	154	10	0	0,6499	16	0	1	0,852	1,000
1 мг/мл	174	9	-10	0,9124	19	19	0,0793	0,170	0,341
контроль	95	9	n/a	n/a	17	n/a	n/a	n/a	n/a
5 мг/мл	114	9	0	0,4882	14	-18	0,0141	0,087	0,0871
контроль	37	12	n/a	n/a	16	n/a	n/a	n/a	n/a
10 мг/мл	76	13	8	0,069	36	125	1	0,165	0,165

Условные обозначения. N – количество особей в выборке; 50 % – медианная продолжительность жизни (сут); 90 % – максимальная продолжительность жизни (возраст смертности 90 % выборки, сут); d50 %, d90 % – различия между медианной продолжительностью жизни и возрастом 90 % смертности у контрольных и экспериментальных мух соответственно, %; Фишер – точный критерий Фишера; ЛР – логранговый критерий; ЛР_{БФ} – логранговый критерий с поправкой Бонферрони.

Keys: N – number of flies; 50 % – median lifespan (days); 90 % – maximum lifespan (age of 90 % mortality in the sample, days); d50 %, d90 % – differences between the median lifespan and the age of 90 % mortality in the control and experimental flies, respectively, %; Фишер – Fisher's exact test, ЛР – log-rank test; ЛРБФ – log-rank test with Bonferroni correction.

веденных экспериментов установили, что экстракт ягод черноплодной рябины оказал влияние на статистически значимые изменения показателей ПЖ самцов, но не на ПЖ самок. Так, отмечено снижение ПЖ с увеличением концентрации экстракта. Добавление на среду экстракта в концентрации 0,1 мг/мл приводило к увеличению медианной ПЖ самцов на 22 % ($p < 0,0001$), в то время как добавление экстракта в концентрации 1 мг/мл привело к снижению максимальной ПЖ на 14 % ($p < 0,05$), а добавление в пищу экстракта в концентрации 5 мг/мл – к снижению медианной ПЖ на 33 % ($p < 0,01$) (рисунок, таблица).

С помощью ранее проведенного нами анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии установлено, что главные составляющие экстракта черноплодной рябины (*Sorbaronia mitschurinii*) – антоцианы дельфинидин и цианидин [29]. Ранее нами было показано, что этанольный экстракт плодов черноплодной рябины в концентрации 10 мг/мл увеличивает медианную ПЖ дрозофил на 2 % у самцов и на 10 % у самок линии *elav[c155]-Gal4>UAS-Aβ42*, которая является моделью болезни Альцгеймера у дрозофилы [36]. В некоторых исследованиях антоцианы также показали эффективность при лечении БАС. Известно, что экстракт аронии (*Aronia melanocarpa*) в концентрации 2,5 мг/мл увеличивает максимальную ПЖ *D. melanogaster* на 9 %, что, вероятно, было обусловлено повышением уровня антиоксидантных ферментов (SOD, CAT и GPx) и экспрессией генов устойчивости к стрессу (*Hsp68*, *l(2)efl* и *Jafract1*) [33]. Обогащенный антоцианами экстракт из клубники и его основной антоциановый ком-

понент, каллистефин, значительно задерживают начало заболевания и увеличивают выживаемость в модели БАС у мышей с мутантным геном *SOD1^{G93A}* при добавлении в пищу до развития симптомов [45]. Также показано, что антоцианы напрямую модулируют пути сигнализации, способствующие выживанию и апоптозу, что еще больше усиливает их нейропротекторные эффекты. Плейотропная природа этих соединений делает их весьма привлекательными в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения таких заболеваний, как БАС, которые обладают сложной этиологией и прогрессированием, характеризующимися как окислительным стрессом, так и воспалением [45].

Исследования на дрозофилах позволили в контексте БАС с эктопической экспрессией *hSOD1* легко тестировать различные соединения на предмет их защитного или негативного действия на продолжительность жизни или двигательную активность. Так, α -липовая кислота (LA), полученная из растений и известная своими различными свойствами, включая антиоксидантный потенциал [46], была протестирована на дрозофилах, экспрессирующих *hSOD1^{G85R}* в мотонейронах. Было показано, что LA смягчает нейротоксичность, увеличивая продолжительность жизни и улучшая двигательную активность у мух *hSOD1^{G85R}* [47]. Таким же методом также тестировался γ -оризанол (Orz), компонент масла рисовых отрубей, известный своей антиоксидантной активностью [48]. В контексте БАС на дрозофилах Orz увеличивал экспрессию HSP70 и смягчал окислительное повреждение [49]. Эти результаты открывают

возможности для других исследований по изучению роли новых препаратов, потенциально нейропротекторных при БАС [7].

Заключение

В проведенном нами исследовании выявлено, что этанольный экстракт плодов черноплодной рябины (*Sorbaronia mitschurini*) в наименьшей концентрации (0,1 мг/мл) достоверно увеличил медианную продолжительность жизни самцов на 22 %, при этом с увеличением концентраций (1 и 5 мг/мл) снижал как медианную, так и максимальную продолжительность жизни самцов с моделью болезни амиотрофического склероза. Вне зависимости от концентраций (0,1; 1; 5 и 10 мг/мл) экстракт черноплодной рябины не оказывал статистически значимого воздействия на показатели продолжительности жизни самок с моделью болезни амиотрофического склероза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Feldman, E. L. Amyotrophic lateral sclerosis / E. L. Feldman, S. A. Goutman, S. Petri [et al.] // *Lancet*. – 2022. – Vol. 400, № 10360. – P. 1363–1380.
2. Grad, L. I. Clinical spectrum of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) / L. I. Grad, G. A. Rouleau, J. Ravits [et al.] // *Cold Spring Harb Perspect Med*. – 2017. – Vol. 7, № 8. – P. a024117.
3. Talbott, E. O. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis / E. O. Talbott, A. M. Malek, D. Lacomis // *Handb Clin Neurol*. – 2016. – Vol. 138. – P. 225–238.
4. Liguori, F. Fly for ALS: *Drosophila* modeling on the route to amyotrophic lateral sclerosis modifiers / F. Liguori, S. Amadio, C. Volonté // *Cell Mol Life Sci*. – 2021. – Vol. 78, № 17–18. – P. 6143–6160.
5. Hegde, K. N. *Drosophila melanogaster* as a tool for Amyotrophic Lateral Sclerosis research / K. N. Hegde, A. Srivastava // *J Dev Biol*. – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. jdb10030036.
6. Zarei, S. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis / S. Zarei, K. Carr, L. Reiley [et al.] // *Surg Neurol Int*. – 2015. – Vol. 6. – P. 171.
7. Layalle, S. Amyotrophic lateral sclerosis genes in *Drosophila melanogaster* / S. Layalle, L. They, S. Ourghani [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. ijms22020904.
8. Ilieva, H. Advances in molecular pathology, diagnosis, and treatment of amyotrophic lateral sclerosis / H. Ilieva, M. Vullaganti, J. Kwan // *Bmj*. – 2023. – Vol. 383. – P. e075037.
9. Corcia, P. Treatment of hereditary amyotrophic lateral sclerosis / P. Corcia, H. Blasco, S. Beltran [et al.] // *Rev Neurol (Paris)*. – 2023. – Vol. 179, № 1–2. – P. 54–60.
10. Rosen, D. R. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis / D. R. Rosen // *Nature*. – 1993. – Vol. 364, № 6435. – P. 362.
11. Fridovich, I. Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters / I. Fridovich // *J Biol Chem*. – 1997. – Vol. 272, № 30. – P. 18515–18517.
12. Shaw, P. J. Oxidative damage to protein in sporadic motor neuron disease spinal cord / P. J. Shaw, P. G. Ince, G. Falkous, D. Mantle // *Ann Neurol*. – 1995. – Vol. 38, № 4. – P. 691–695.
13. Abe, K. Induction of nitrotyrosine-like immunoreactivity in the lower motor neuron of amyotrophic lateral sclerosis / K. Abe, L. H. Pan, M. Watanabe [et al.] // *Neurosci Lett*. – 1995. – Vol. 199, № 2. – P. 152–154.
14. Beal, M. F. Increased 3-nitrotyrosine in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis / M. F. Beal, R. J. Ferrante, S. E. Browne [et al.] // *Ann Neurol*. – 1997. – Vol. 42, № 4. – P. 644–654.
15. Rosen, D. R. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis / D. R. Rosen, T. Siddique, D. Patterson [et al.] // *Nature*. – 1993. – Vol. 362, № 6415. – P. 59–62.
16. Barber, S. C. Oxidative stress in ALS: a mechanism of neurodegeneration and a therapeutic target / S. C. Barber, R. J. Mead, P. J. Shaw // *Biochim Biophys Acta*. – 2006. – Vol. 1762, № 11–12. – P. 1051–1067.
17. Iyer, S. A comparative bioinformatic analysis of C9orf72 / S. Iyer, K. R. Acharya, V. Subramanian // *PeerJ*. – 2018. – Vol. 6. – P. e4391.
18. Staveley, B. E. Phenotypic consequences of copper-zinc superoxide dismutase overexpression in *Drosophila melanogaster* / B. E. Staveley, J. P. Phillips, A. J. Hilliker // *Genome*. – 1990. – Vol. 33, № 6. – P. 867–872.
19. Phillips, J. P. Subunit-destabilizing mutations in *Drosophila* copper/zinc superoxide dismutase: neuropathology and a model of dimer dysequilibrium / J. P. Phillips, J. A. Tainer, E. D. Getzoff [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1995. – Vol. 92, № 19. – P. 8574–8578.
20. Phillips, J. P. Null mutation of copper/zinc superoxide dismutase in *Drosophila* confers hypersensitivity to paraquat and reduced longevity / J. P. Phillips, S. D. Campbell, D. Michaud [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1989. – Vol. 86, № 8. – P. 2761–2765.
21. Nopoulos, P. C. Huntington disease: a single-gene degenerative disorder of the striatum / P. C. Nopoulos // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 91–98.
22. Arzac, J. N. Chronic exposure to paraquat induces alpha-synuclein pathogenic modifications in *Drosophila* / J. N. Arzac, M. Sedru, M. Dartiguelongue [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 21. – P. ijms22211613.
23. Jeon, Y. Genetic dissection of Alzheimer's disease using *Drosophila* models / Y. Jeon, J. H. Lee, B. Choi [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. ijms21030884.
24. Yamaguchi, M. Epigenetic regulation of ALS and CMT: A lesson from *Drosophila* models / M. Yamaguchi, K. Omori, S. Asada, H. Yoshida // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. ijms22020491.
25. Lu, B. *Drosophila* models of neurodegenerative diseases / B. Lu, H. Vogel // *Annu Rev Pathol*. – 2009. – Vol. 4. – P. 315–342.

26. Şahin, A. Human SOD1 ALS mutations in a *Drosophila* knock-in model cause severe phenotypes and reveal dosage-sensitive gain- and loss-of-function components / A. Şahin, A. Held, K. Bredvik [et al.] // *Genetics*. – 2017. – Vol. 205, № 2. – P. 707–723.
27. Azuma, Y. Amyotrophic lateral sclerosis model / Y. Azuma, I. Mizuta, T. Tokuda, T. Mizuno // *Adv Exp Med Biol*. – 2018. – Vol. 1076. – P. 79–95.
28. Chia, R. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications / R. Chia, A. Chiò, B. J. Traynor // *Lancet Neurol*. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 94–102.
29. Platonova, E. Y. Geroprotective effects of *Sorbaronia mitschurinii* fruit extract on *Drosophila melanogaster* / E. Y. Platonova, N. V. Zemskaya, M. V. Shaposhnikov [et al.] // *Journal of Berry Research*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 73–92.
30. Jurendić, T. *Aronia melanocarpa* products and by-products for health and nutrition: a review / T. Jurendić, M. Ščetar // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. antiox10071052.
31. Ren, Y. Potential benefits of black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) fruits and their constituents in improving human health / Y. Ren, T. Frank, G. Meyer [et al.] // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, № 22. – P. molecules27227823.
32. Bushmeleva, K. *Aronia melanocarpa* flavonol extract-antiradical and immunomodulating activities analysis / K. Bushmeleva, A. Vyshtakalyuk, D. Terenzhev [et al.] // *Plants (Basel)*. – 2023. – Vol. 12, № 16. – P. plants12162976.
33. Jo, A. R. Effects of aronia extract on lifespan and age-related oxidative stress in *Drosophila melanogaster* / A. R. Jo, J. Y. Imm // *Food Sci Biotechnol*. – 2017. – Vol. 26, № 5. – P. 1399–1406.
34. Rugină, D. Chokeberry anthocyanin extract as pancreatic β -cell protectors in two models of induced oxidative stress / D. Rugină, Z. Diaconeasa, C. Coman [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 429075.
35. Platonova, E. Y. Black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) extracts in terms of geroprotector criteria / E. Y. Platonova, M. V. Shaposhnikov, H.-Y. Lee [et al.] // *Trends in Food Science & Technology*. – 2021. – Vol. 114. – P. 57–584.
36. Zemskaya, N. V. Issledovanie nejroprotektornykh svoystv ekstrakta chernoplodnoj ryabiny (*Sorbaronia mitschurinii*) u linii *Drosophila melanogaster*, modeliruyushchej bolezni' Altsgejmera [Study of neuroprotective properties of chokeberry extract (*Sorbaronia mitschurinii*) in a *Drosophila melanogaster* line modeling Alzheimer's disease] / N. V. Zemskaya, N. R. Pakshina, E. Yu. Platonova [et al.] // *Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. – 2023. – Vol. 6, № 64. – P. 86–93. [In Russian]
37. Liu, R. H. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals / R. H. Liu // *Am J Clin Nutr*. – 2003. – Vol. 78, № 3. – P. 517s–520s.
38. Bland, J. M. The logrank test / J. M. Bland, D. G. Altman // *Bmj*. – 2004. – Vol. 328, № 7447. – P. 1073.
39. Han, S. K. OASIS portable: User-friendly offline suite for secure survival analysis / S. K. Han, H. C. Kwon, J. S. Yang [et al.] // *Mol Cells*. – 2024. – Vol. 47, № 2. – P. 100011.
40. Harries, L. W. Human aging is characterized by focused changes in gene expression and deregulation of alternative splicing / L. W. Harries, D. Hernandez, W. Henley [et al.] // *Aging Cell*. – 2011. – Vol. 10, № 5. – P. 868–878.
41. Dönertaş, H. M. Gene expression reversal toward pre-adult levels in the aging human brain and age-related loss of cellular identity / H. M. Dönertaş, H. İzgi, A. Kamaçioğlu [et al.] // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 5894.
42. Baker, D. J. Cellular senescence in brain aging and neurodegenerative diseases: evidence and perspectives / D. J. Baker, R. C. Petersen // *J Clin Invest*. – 2018. – Vol. 128, № 4. – P. 1208–1216.
43. Hou, Y. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease / Y. Hou, X. Dan, M. Babbar [et al.] // *Nat Rev Neurol*. – 2019. – Vol. 15, № 10. – P. 565–581.
44. Arthur, K. C. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040 / K. C. Arthur, A. Calvo, T. R. Price [et al.] // *Nat Commun*. – 2016. – Vol. 7. – P. 12408.
45. Winter, A. N. An anthocyanin-enriched extract from strawberries delays disease onset and extends survival in the hSOD1(G93A) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis / A. N. Winter, E. K. Ross, H. M. Wilkins [et al.] // *Nutr Neurosci*. – 2018. – Vol. 21, № 6. – P. 414–426.
46. Gorąca, A. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential / A. Gorąca, H. Huk-Kolega, A. Piechota [et al.] // *Pharmacol Rep*. – 2011. – Vol. 63, № 4. – P. 849–858.
47. Wang, T. α -Lipoic acid attenuates oxidative stress and neurotoxicity via the ERK/Akt-dependent pathway in the mutant hSOD1 related *Drosophila* model and the NSC34 cell line of amyotrophic lateral sclerosis / T. Wang, J. Cheng, S. Wang [et al.] // *Brain Res Bull*. – 2018. – Vol. 140. – P. 299–310.
48. Juliano, C. Antioxidant activity of gamma-oryzanol: mechanism of action and its effect on oxidative stability of pharmaceutical oils / C. Juliano, M. Cossu, M. C. Alamanni, L. Piu // *Int J Pharm*. – 2005. – Vol. 299, № 1–2. – P. 146–154.
49. Zhang, C. γ -Oryzanol mitigates oxidative stress and prevents mutant SOD1-related neurotoxicity in *Drosophila* and cell models of amyotrophic lateral sclerosis / C. Zhang, W. Liang, H. Wang [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2019. – Vol. 160. – P. 107777.

Благодарность (госзадание):

Исследования выполнены в рамках государственного задания Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН по теме «Генетические и функциональные исследования эффектов геропротекторных интервенций на модели *Drosophila melanogaster*» № 122040600022-1.

Acknowledgements (state task):

The research was performed within the framework of the state task of the Institute of Biology, Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences on the theme "Genetic and functional studies on the effects of heroprotective interventions on the model of *Drosophila melanogaster*" № 122040600022-1.

Информация об авторах:

Земская Надежда Владимировна – младший научный сотрудник Института биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук; Scopus Author ID: 56781497800; <https://orcid.org/0000-0002-8746-0020> (167000, Российская Федерация, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: zemskaia@ib.komisc.ru).

Платонова Елена Юрьевна – младший научный сотрудник Института биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук; Scopus Author ID: 57217200914; ORCID 0000-0002-4632-2385 (167000, Российская Федерация, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: platonova.e.u@ib.komisc.ru).

Пакшина Наталья Ришатовна – младший научный сотрудник Института биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук; Scopus Author ID: 57222155424; <https://orcid.org/0000-0003-2076-0755> (167000, Российская Федерация, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: pakshina.n.r@ib.komisc.ru).

Шапошников Михаил Вячеславович – доцент, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Института биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук; Scopus Author ID 7004704906, <https://orcid.org/0000-0002-4625-6488> (167000, Российская Федерация, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: shaposhnikov@ib.komisc.ru).

Москалёв Алексей Александрович – доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией геропротекторных и радиопротекторных технологий Института биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (167000, Российская Федерация, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru); ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта; Scopus Author ID 7003730453, <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633> (119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru).

About the authors:

Nadezhda V. Zemskaya – Junior Researcher at the Institute of Biology, Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Scopus Author ID: 56781497800; <https://orcid.org/0000-0002-8746-0020> (28 Kommunisticheskaya st., Syktyvkar 167000, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: zemskaia@ib.komisc.ru).

Elena Yu. Platonova – Junior Researcher at the Institute of Biology, Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Scopus Author ID: 57217200914, <https://orcid.org/0000-0002-4632-2385> (28 Kommunisticheskaya st., Syktyvkar 167000, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: platonova.e.u@ib.komisc.ru).

Natalya R. Pakshina – Junior Researcher at the Institute of Biology, Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Scopus Author ID: 57222155424; <https://orcid.org/0000-0003-2076-0755> (28 Kommunisticheskaya st., Syktyvkar 167000, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: pakshina.n.r@ib.komisc.ru).

Mikhail V. Shaposhnikov – Candidate of Sciences (Biology), Leading Researcher at the Institute of Biology, Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Scopus Author ID: 7004704906; <https://orcid.org/0000-0002-4625-6488> (28 Kommunisticheskaya st., Syktyvkar 167000, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: shaposhnikov@ib.komisc.ru).

Aleksey A. Moskalev – Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Biology), Head of the Laboratory of Geroprotective and Radioprotective Technologies at the Institute of Biology, Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Scopus Author ID:7003730453; <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633> (28 Kommunisticheskaya st., Syktyvkar 167000, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru).

Для цитирования:

Земская, Н. В. Экстракт плодов черноплодной рябины (**Sorbaronia mitschurinii*) влияет на выживаемость *Drosophila melanogaster* с моделью бокового амиотрофического склероза в зависимости от концентрации / Н. В. Земская, Е. Ю. Платонова, Н. Р. Пакшина [и др.] // Известия Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. Серия «Экспериментальная биология и экология». – 2024. – № 9 (75). – С. 84–91.

For citation:

Zemskaya, N. V. Ekstrakt plodov chernoplodnoj ryabiny (**Sorbaronia mitschurinii*) vliyaet na vyzhivaemost *Drosophila melanogaster* s modelyu bokovogo amiotroficheskogo skleroza v zavisimosti ot koncentracii [Black chokeberry (**Sorbaronia mitschurinii*) fruit extract affects the survival of *Drosophila melanogaster* with the model of amyotrophic lateral sclerosis depending on the concentration] / N. V. Zemskaya, E. Yu. Platonova, N. R. Pakshina, M. V. Shaposhnikov, A. A. Moskalev // Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. Series "Experimental Biology and Ecology". – 2024. – № 9 (75). – P. 84–91.

Дата поступления статьи: 26.08.2024

Прошла рецензирование: 12.09.2024

Принято решение о публикации: 19.09.2024

Received: 26.08.2024

Reviewed: 12.09.2024

Accepted: 19.09.2024