

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ

УДК 57.017.6, 57.017.8, 57.042

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ РЯБИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (*Sorbus aucuparia* L.)

© 2023 г. Е. Ю. Платонова^{a, b}, Д. А. Голубев^{a, b}, Н. В. Земская^a, О. Г. Шевченко^a, С. А. Патов^c,
М. В. Шапошников^a, А. А. Москалев^{a, *}

^aИнститут биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук,
Сыктывкар, 167982 Россия

^bСыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар, 167001 Россия

^cИнститут химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук,
Сыктывкар, 167000 Россия

*e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

Поступила в редакцию 20.04.2023 г.

После доработки 05.06.2023 г.

Принята к публикации 06.06.2023 г.

Растительные полифенолы характеризуются широким спектром биологической активности, включая антиоксидантные свойства, и имеют высокий геропротекторный потенциал. Целью работы было исследование влияния экстракта ягод рябины обыкновенной (*Sorbus aucuparia* L.) на продолжительность жизни и стрессоустойчивость *Drosophila melanogaster* с выявлением возможных механизмов его биологической активности. Установлено, что этанольный экстракт ягод *S. aucuparia*, основные компоненты которого рутин и цианидин-3-рутинозид, обладает выраженной антиоксидантной активностью *in vitro*. Обработка экстрактом ягод рябины увеличивала устойчивость самцов *D. melanogaster* к голоданию, но снижала устойчивость к гипертермии. У самок экстракт снижал устойчивость к окислительному стрессу, но повышал устойчивость к гипертермии. Эффекты экстракта ягод рябины на продолжительность жизни зависели как от концентрации экстракта, так и от пола дрозофил. В ответ на обработку экстрактом ягод рябины у самцов и самок *D. melanogaster* обнаружены незначительные различия в фоновом уровне экспрессии генов клеточного ответа на стресс, включая гены теплового шока (*Hsp27*, *Hsp68*, *Hsp83*), устойчивости к окислительному стрессу (*tgo/Hif1*, *cnc/Nrf2*, *Sod1*), циркадных ритмов (*Clk*, *per*) и ген долголетия *Sirt1*, что может объяснять различия в наблюдаемых эффектах.

Ключевые слова: рябина обыкновенная, экстракт, *Drosophila melanogaster*, геропротектор, продолжительность жизни, антиоксидантная активность

DOI: 10.31857/S0026898423060149, EDN: SMTGEI

Продление здорового долголетия — одна из главных задач современной биомедицины и биогеронтологии [1, 2]. Достижения в исследовании молекулярных механизмов старения приближают к решению этой проблемы [3–5]. Многочисленные экспериментальные данные последних лет свидетельствуют о возможности увеличения продолжительности жизни модельных организмов с помощью фармакологических препаратов (геропротекторов), нацеленных на связанные со старением процессы [6–8].

Сокращения. AAPH (2,2'-azobis(амидинопропан) dihydrochloride) — 2,2'-азобис(амидинопропан) дигидрохлорид; ABTS (2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzthiozolin-6-sulfonic acid)) — 2,2'-азино-бис-(3-этилбензтиозолин-6-сульфокислота); DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) — 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил; ПОЛ — перекисное окисление липидов.

База данных геропротекторных соединений Geroprotectors.org (<http://geroprotectors.org/>) включает данные о более чем 250 соединениях, которые увеличивают продолжительность жизни у 11 модельных организмов, включая дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*), нематод (*Caenorhabditis elegans*), мух (*Drosophila melanogaster*) и мышей (*Mus musculus*) [9]. Кроме того, база данных DrugAge (<http://genomics.senescence.info/drugs/>) содержит описание более 400 препаратов, соединений и добавок (включая натуральные продукты и нутрицевтики), оказывающих положительное влияние на продолжительность жизни [10].

Следует отметить, что потенциальные геропротекторы могут быть не только синтетическими лекарствами, но и поступать в организм с пищей или выделяться симбиотической кишечной

микробиотой [2]. Наибольший интерес представляют источники потенциальных геропротекторов природного происхождения, прежде всего из уже известных лекарственных и пищевых растений [11–16].

Согласно недавно проведенному исследованию [6], геропротекторы могут быть разделены по механизму действия на следующие группы: средства, предотвращающие окислительное повреждение макромолекул (антиоксиданты); регуляторы протеостаза; супрессоры нестабильности генома; эпигенетические препараты; средства, сохраняющие функцию митохондрий; ингибиторы связанных со старением сигнальных путей; горметины; сенолитики/сеностатики; противовоспалительные препараты; антифибротические средства; нейротрофические факторы; факторы, предотвращающие нарушение барьерной функции; иммуномодуляторы; пребиотики, метаболиты и энтеросорбенты.

Благодаря исследованиям, связанным с экспериментальным обоснованием свободнорадикальной теории старения Денхама Хармана [17], эффекты экзогенных антиоксидантов на продолжительность жизни модельных организмов и возрастные заболевания всесторонне изучены [18, 19]. Заметим, что, несмотря на экспериментальное подтверждение повреждающего действия избытка свободных радикалов на эндогенные макромолекулы и клеточные структуры, ведущего к ускорению процесса старения [20] и повышению риска развития возрастзависимых патологий [21], экзогенные антиоксиданты могут не влиять на продолжительность жизни модельных организмов или оказывать как негативный [22, 23], так и позитивный эффект [24–26]. Неоднозначное действие антиоксидантов на продолжительность жизни может быть связано с разносторонней ролью свободных радикалов в важных физиологических процессах [27], включая передачу сигналов внутри клетки [28], метаболизм глюкозы и липидов [29], клеточный рост и пролиферацию [30].

Согласно современным представлениям, геропротекторное действие экзогенных антиоксидантов в большей степени связано с активацией внутриклеточных механизмов антиоксидантной защиты, а не с прямой нейтрализацией свободных радикалов [6, 22]. Кроме того, соединения, называемые “антиоксидантами”, могут вызывать множество эффектов *in vivo*, не связанных с их антиоксидантной активностью, включая обусловленные хелатирующими свойствами, синергическим взаимодействием с продуктами метаболизма, связыванием с малыми макромолекулами, влиянием на микробиоту и противовоспалительным действием [22, 31, 32].

Рябина обыкновенная (*Sorbus aucuparia* L.) является представителем семейства Розовые (*Rosa*

seae), ее плоды содержат различные биологически активные вещества, обладающие антиоксидантной активностью и геропротекторным потенциалом, в том числе полифенолы, включая флавоноиды (кверцетин и его гликозиды, рутин, изокверцетин и гиперозид), кофейилхиновые кислоты (неохлорогеновая и хлорогеновая кислоты), а также токоферолы, хлорофиллы и каротиноиды (лютеин, зеаксантин, ликопин, β -каротин, α -каротин) [33].

Ранее нами установлено, что экстракты ягод черноплодной рябины (*× Sorbaronia mitschurinii*) [34] и жимолости (*Lonicera pallasii* L.) [35] проявляли антиоксидантную активность как *in vitro*, так и *in vivo*, а также способствовали увеличению продолжительности жизни *D. melanogaster*. Учитывая потенциальную связь между окислительным повреждением и старением, мы предположили, что антиоксидантная активность экстрактов растений — один из механизмов их адаптогенного и геропротекторного действия. Цель представленной работы состояла в исследовании влияния этанольного экстракта ягод рябины обыкновенной (*S. aucuparia* L.) на стрессоустойчивость и продолжительность жизни *D. melanogaster*, а также оценке его антиоксидантного потенциала на моделях *in vitro*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Экстракция плодов рябины обыкновенной. Ягоды рябины обыкновенной (*S. aucuparia* L.) были собраны в Сыктывдинском районе Республики Коми в 2019 году. Получение экстрактов плодов и ВЭЖХ-анализ их состава проводили согласно лабораторным методикам, описанным ранее [34].

Для получения экстракта плоды рябины измельчали до однородной массы, центрифугировали и полученный супернатант смешивали с сухим порошком молотой глины (“Терракот”, Россия). Полученную смесь обрабатывали 0.1 М соляной кислотой (“СигмаТек”, Россия) и снова центрифугировали. Надосадочную жидкость удаляли, а сорбент смешивали с экстрагентом (1%-ным раствором концентрированной соляной кислоты в 95%-ном этаноле) и центрифугировали полученную смесь. Экстрагент удаляли из экстракта на вакуумном ротационном испарителе ИР-1М (“Химлаборприбор”, Россия) при температуре 35°C, а затем выпаривали при температуре 65°C. Сухой остаток растворяли в 95%-ном этаноле при помощи ультразвуковой ванны УЗВ-21/150-ТН (“РЭЛТЕК”, Россия). Антоциановый раствор помещали в чашку Петри и оставляли в вытяжном шкафу до полного высыхания.

ВЭЖХ-МС-анализ экстрактов. Высокоэффективную жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (ВЭЖХ-МС) этанольных экстрактов плодов проводили на жидкостном хроматографе

Thermo Finnigan (“Thermo Fisher Scientific”, США) с использованием диодно-матричного детектора (200–600 нм) в тандеме с масс-селективным детектором той же компании.

Оценка антиоксидантной, антирадикальной активности и эритротоксичности экстрактов. Для оценки антиоксидантной активности спиртового экстракта ягод рябины использован комплекс методов, широко применяющихся в мировой практике и описанных нами в предыдущих исследованиях [35–41]. В качестве клеточной тест-системы использовали эритроциты млекопитающих, которые находят широкое применение при исследовании механизмов токсичности и биологической активности различных соединений.

Инкубацию эритроцитов и субстрата на основе гомогената головного мозга лабораторных животных проводили в термостатируемом шейкере Biosan ES-20 (“Biosan”, Латвия). Поглощение измеряли с помощью спектрофотометра Thermo Spectronic Genesys 20 (“Thermo Fisher Scientific”). Спектры поглощения анализировали с использованием мультипланшетного ридера BMG LABTECH CLARIOstar Plus (“BMG LABTECH”, Германия).

Антирадикальную активность экстракта оценивали по способности взаимодействовать с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH) [42] и диаммониевой солью 2,2'-азино-бис-(3-этилбензтиозолин-6-сульфоуксиды) (ABTS) по стандартным методикам [42–45]. Антиоксидантную активность экстракта оценивали по способности ингибировать накопление продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой, — ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) Fe^{2+} /аскорбат-инициированного перекисного окисления липидов (ПОЛ) в субстрате (эмульсии масло : вода), полученном на основе гомогената головного мозга лабораторных мышей [35, 46–49].

Для анализа эритротоксичности, антиоксидантной и мембранпротекторной активности экстракта использовали также 0.5%-ную (v/v) суспензию эритроцитов лабораторных мышей в фосфатно-солевом буфере (PBS, pH 7.4). Эритротоксичность оценивали по их способности индуцировать гемолиз. Мембранпротекторную и антиоксидантную активность определяли по степени ингибирования окислительного гемолиза, инициированного 2,2'-азобис(амидинопропан) дигидрохлоридом (AAPH) либо H_2O_2 [50], торможения накопления вторичных продуктов ПОЛ (ТБК-АП) и окисления оксигемоглобина в эритроцитах [51]. В качестве стандарта использовали раствор тролокса. Каждый эксперимент проводили в 4–10 повторах.

Линия *Drosophila melanogaster*. Для проведения экспериментов использовали линию дикого типа *Canton-S*, полученную из коллекции линий *Dro-*

sophila melanogaster Индианского университета (Bloomington Stock Center at Indiana University, Bloomington, США).

Обработка питательной среды экстрактами ягод. Стоковые растворы экстракта ягод рябины в 95%-ном этаноле в концентрациях 0.01, 0.1, 1.0, 2.0, 2.5, 5.0 и 10.0 мг/мл наносили на поверхность питательной среды в объеме 30 мкл на пробирку и оставляли для абсорбции на 24 ч. В качестве контроля использовали среду с добавлением 30 мкл 95%-ного этанола. Для подтверждения абсорбции экстракта в питательной среде использовали описанную ранее методику [52], в которой учитывается процесс диффузии. В качестве индикатора диффузии использовали 2.5%-ный раствор пищевого красителя бриллиантового голубого FCF (“Roha Dyechem”, Индия) в 95%-ном этаноле. Согласно проведенному исследованию, экстракт равномерно распределялся по поверхности среды, что обеспечивало его равномерное потребление всеми дрозофилами.

Анализ стрессоустойчивости *D. melanogaster*. Перед проведением оценки стрессоустойчивости дрозофил на протяжении 10 сут содержали на среде с добавлением экстракта ягод рябины обыкновенной (эксперимент) или без него (контроль). Для изучения устойчивости к окислительному стрессу мух содержали на питательной среде, состоящей из 2% агара, 5% сахарозы с добавлением 20 мМ параквата (“Sigma-Aldrich”, США). При оценке устойчивости к голоданию мух содержали на 2%-ной агаровой среде без добавления сахарозы. Гипертермию у *D. melanogaster* вызывали постоянным воздействием температуры 35°C.

Для оценки стрессоустойчивости использовали монитор локомоторной активности дрозофилы DAM2 (“Trikinetics”, США). При проведении анализа мух по одной особи рассаживали в прозрачные стеклянные капилляры размером 5 мм × 65 мм. В один конец каждого капилляра помещали агаровую питательную среду в соответствии с условиями эксперимента. С помощью программного обеспечения DAMSystem3 (“Trikinetics”) вели постоянный мониторинг активности отдельных мух путем подсчета числа пересечений инфракрасного датчика посередине капилляра. Мух до конца жизни содержали в стрессовых условиях и считали погибшими, когда они прекращали двигаться. Показатели стрессоустойчивости оценивали по динамике смертности мух и по времени медианной выживаемости в неблагоприятных условиях. Для каждого варианта эксперимента было проанализировано 32 самца и 32 самки. Каждый эксперимент повторяли дважды. Всего проанализировано 64 особи на каждый вариант.

Анализ продолжительности жизни *D. melanogaster*. Мухи были собраны в течение 24 ч после вылупления имаго. С использованием углекислот-

Таблица 1. Исследованные в работе гены и праймеры для оценки их экспрессии

Полное название гена (FlyBase)	Символ (UniProt)	Праймер 5'–3' (прямой/обратный)
<i>eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 2</i>	<i>eEF1alpha2</i>	AGGGCAAGAAGTAGCTGGTTTGC/ GCTGCTACTACTGCGTGTGTGTTG
<i>beta-Tubulin at 56D</i>	<i>betaTub56D</i>	GCAACTCCACTGCCATCC/ CCTGCTCCTCCTCGAACT
<i>Ribosomal protein L32</i>	<i>RpL32</i>	GAAGCGCACCAAGCACTTCATC/ CGCCATTTGTGCGACAGCTTAG
<i>Clock</i>	<i>Clk</i>	ATGATGACGCACGTCAGTTCGC/ TCGATGGTGTCTCTCGGTGATGC
<i>period</i>	<i>per</i>	GGGATCATATCGCACGTGGAC/ CTGCGGCCAATCAGGTCCTG
<i>Sirtuin 1</i>	<i>Sirt1</i>	TCCAGGACAGTTAGCAGCAGTG/ GGCTACGATTTTCGCAGCTTCTC
<i>tango</i>	<i>tgo/Hif1</i>	TGAGCACAGGCGACCCAAATTAC/ TGTCTGTATGTTTCGCCTCGTC
<i>cap-n-collar</i>	<i>Cnc/Nrf2</i>	GAGGTGGAAATCGGAGATGA/ CTGCTTGTAGAGCACCTCAGC
<i>Superoxide dismutase 1</i>	<i>Sod1</i>	TGCACGAGTTCGGTGACAACAC/ TCCTTGCCATACGGATTGAAGTGC
<i>Heat shock protein 27</i>	<i>Hsp27</i>	ACTGGGTCGTCGTCGTTATTTCG/ CGCGCGACGTGACATTTGATTG
<i>Heat shock protein 68</i>	<i>Hsp68</i>	TGGGCACATTCGATCTCACTGG/ TAACGTCGATCTTGGGCACTCC
<i>Heat shock protein 83</i>	<i>Hsp83</i>	AAGATGCCAGAAGAAGCAGAGACC/ ATCTTGTCCAGGGCATCGGAAG

ного наркоза (“Genesee Scientific”, США) мух сортировали по полу и случайным образом распределяли в контрольные или экспериментальные пробирки – по 30 особей на пробирку. Начиная с первого дня жизни имаго, ежедневно вели подсчет числа умерших особей, 2 раза в неделю мух переносили на свежую среду. Контрольных и опытных мух содержали при температуре 25°C 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 адаптирован из работы Xia & de Belle [53]: 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.

Количественная ПЦР в реальном времени с этапом обратной транскрипции. Перед проведением анализа уровня экспрессии генов стресс-ответа мух на протяжении 14 сут содержали в условиях, аналогичных эксперименту по анализу продолжительности жизни. Для анализа отбирали по 20 самцов и 10 самок на каждый вариант эксперимента.

Экспрессию генов оценивали методом количественной ПЦР в реальном времени с этапом обратной транскрипции. РНК выделяли с помощью Augum Total RNA Mini Kit (“Bio-Rad”, США) по инструкции изготовителя. Концентрацию РНК измеряли при помощи Quant-iT RNA Assay Kit (“Invitrogen”, США) по инструкции производителя. Из полученной РНК синтезировали кДНК с помощью набора iScript cDNA Synthesis Kit (“Bio-Rad”) по инструкции производителя. Реакционную смесь для проведения ПЦР готовили с использованием qPCRmix-HS SYBR (“Евроген”, Россия) и праймеров (“Евроген”) (табл. 1).

ПЦР проводили в амплификаторе CFX96 (“Bio-Rad”), используя следующую программу: 1) 95°C в течение 30 с; 2) 95°C в течение 10 с; 3) 60°C в течение 30 с; 4) этапы 2 и 3 повторяли 49 раз; 5) этап плавления ДНК. Экспрессию исследуемых генов рассчитывали относительно экспрессии генов “домашнего хозяйства”: *betaTub56D*, *eEF1alpha2*, *RpL32* – с использованием программного обеспечения CFX Manager 3.1 (“Bio-Rad”).

Статистический анализ результатов. Статистическую значимость различий параметров, характеризующих антиоксидантную активность экс-

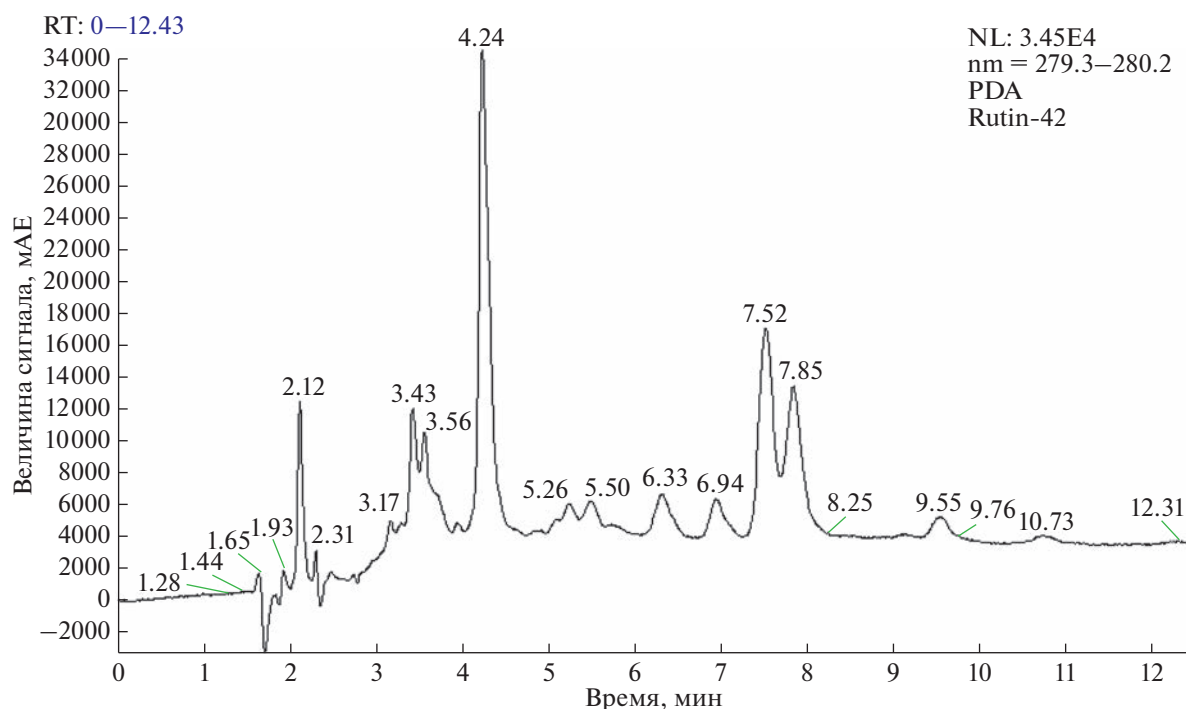


Рис. 1. Хроматограмма экстракта ягод *S. aucuparia*. Рутин (2.12 мин); цианидин-3-рутинозид (4.24 мин). На минутах 6.33, 6.94, 7.52 и 7.85 наблюдался скачок, но идентифицировать соединение не удалось. Калибровка проведена по содержанию в экстракте рутина.

тракта, оценивали по критерию Манна–Уитни. Для статистической оценки различий между кривыми дожития использовали критерий Колмогорова–Смирнова [54]. Для оценки статистической значимости отличий по медианной продолжительности жизни использовали логранговый критерий Манталя–Кокса и критерий Гехана–Бреслоу–Вилкоксона [55, 56]. Достоверность различий по максимальной продолжительности жизни оценивали с помощью метода Ванг–Аллисона [57]. Различия в уровне экспрессии генов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. В случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Анализ статистических данных выполняли с помощью программ Excel (“Microsoft”, США), Statistica, версия 6.1 (“StatSoft”, США), статистической среды R, версия 2.15.1 (The R Foundation) и онлайн приложения для анализа выживаемости OASIS 2 [58].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ состава экстракта ягод рябины обыкновенной (*S. aucuparia*)

Анализ экстракта ягод *S. aucuparia* с использованием ВЭЖХ–МС позволил выявить полифенолы рутина (витамин Р) и цианидин-3-рутинозид (рис. 1). Из данных литературы известно, что рутин проявляет нейропротекторное [59] и проти-

водиабетическое действие [60], имеет терапевтический потенциал при болезни Альцгеймера [61], а также увеличивает продолжительность жизни мышей на 10% [62]. Антоциан цианидин-3-рутинозин менее изучен, чем рутин, однако есть данные по его антиоксидантной активности, полученные с использованием культуры клеток эндотелия человека [63]. Нами исследована антиоксидантная активность экстракта ягод рябины методами *in vitro* и *in vivo*.

Антиоксидантная активность экстракта рябины обыкновенной

Установлено, что экстракт ягод рябины в концентрации 0.5 мг/мл проявляет высокую антирадикальную активность в тесте со стабильным радикалом DPPH, а также в тесте с более активным катион-радикалом ABTS⁺ (табл. 2), незначительно уступая стандартному антиоксиданту троллоксу. Полученный результат согласуется с ранее опубликованными данными, согласно которым полифенолы рябины обыкновенной проявляли высокую активность по поглощению радикалов DPPH со значениями концентрации 50%-ного ингибирования (IC₅₀) в диапазоне от 0.3 до 4.3 мг/мл [33, 64].

В концентрации 0.5 мг/мл экстракт ягод рябины статистически значимо ($p = 0.021$) ингиби-

Таблица 2. Показатели, характеризующие антирадикальную и антиоксидантную активность этанольного экстракта рябины в субстрате на основе гомогената головного мозга мышей

Вариант ^a	[Экстракт], мг/мл	Показатель ^b		
		АРА ^c (DPPH), %	АРА (ABTS), %	ТБК-АП ^d , мкМ
Контроль	—	—	—	65.0 ± 0.4
Интактный	—	—	—	32.2 ± 0.6
Эксперимент	0.05	43.6 ± 0.8	63.3 ± 0.1	70.8 ± 0.5
	0.50	88.2 ± 0.2	95.5 ± 0.1	15.9 ± 0.2
Тролокс	0.05	94.9 ± 0.0	99.2 ± 0.1	4.3 ± 0.3
	0.50	95.3 ± 0.1	99.2 ± 0.1	5.1 ± 0.2

^a Контроль — необработанный субстрат, интактный — субстрат, в котором не индуцировали ПОЛ.

^b Данные представлены в виде среднеарифметических значений с указанием стандартной ошибки выборки.

^c Антирадикальная активность.

^d Способность экстракта ингибировать накопление ТБК-АП в субстрате оценивали через 1 ч после Fe²⁺/аскорбат-иницирования ПОЛ.

вал Fe²⁺/аскорбат-иницированное ПОЛ в субстрате на основе гомогената головного мозга лабораторных животных, что следует из снижения в нем концентрации вторичных продуктов окисления — ТБК-АП (табл. 2). В концентрации 0.05 мг/мл экстракт проявлял незначительную прооксидантную активность ($p = 0.021$).

Один из методов, используемых для оценки антиоксидантной активности химических соединений и различных экстрактов, — окислительный гемолиз эритроцитов крови млекопитающих. Вследствие высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот в липидах мембран и наличия гемоглобина — потенциального промотора окислительных процессов — эритроциты чрезвычайно чувствительны к окислительным повреждениям [50, 51, 65]. Этот удобный и доступный подход нашел широкое применение в мировой практике и основан на способности антиоксидантов увеличивать выживаемость эритроцитов и препятствовать окислительной деградации мембранных структур и гемоглобина в условиях окислительного стресса, инициированного различными химическими соединениями, в том числе ААРН и H₂O₂ [50, 66, 67]. Указанные инициаторы различаются по способности проникать в клетку, первичным мишеням воздействия, механизмам и динамике развития окислительного стресса [51, 66].

Прежде чем использовать эритроциты в качестве модельного объекта для оценки антиоксидантной и мембранпротекторной активности экстракта, необходимо было убедиться в отсутствии у него существенной эритротоксичности. По нашим данным, уровень гемолиза интактных эритроцитов через 5 ч инкубации составил $5.91 \pm 0.2\%$, а в присутствии экстракта ягод рябины — $8.2 \pm 0.4\%$. Незначительная эритротоксичность экстракта ягод

рябины, обусловленная присутствием фенольных кислот, обладающих поверхностноактивными свойствами, не препятствовала дальнейшему исследованию его биологической активности с использованием в качестве тест-объекта эритроцитов крови лабораторных животных.

В условиях H₂O₂-индуцированного стресса этанольный экстракт ягод рябины обладал высокой статистически значимой ($p = 0.009$) мембранпротекторной активностью, что следует из снижения интенсивности окислительного гемолиза в его присутствии в течение всего периода инкубации (табл. 3). Экстракт ягод рябины в концентрации 0.05 мг/мл не только увеличивал выживаемость клеток, но и тормозил окисление оксигемоглобина ($p \leq 0.002$), сопровождающееся образованием мет- и феррилгемоглобина, а также препятствовал ($p = 0.009$) накоплению в клетках вторичных продуктов ПОЛ — ТБК-АП (табл. 3). Между тем тролокс в указанной концентрации, хотя и более активно увеличивал выживаемость эритроцитов, проявлял прооксидантную активность ($p = 0.001$) по отношению к их основному белку — гемоглобину (табл. 3).

Высокая статистически значимая ($p = 0.009$) мембранпротекторная активность экстракта ягод рябины выявлена и в условиях ААРН-индуцированного гемолиза (табл. 3). В присутствии и экстракта ягод, и тролокса в течение всего периода проведения эксперимента (5 ч) наблюдали существенное увеличение выживаемости эритроцитов под воздействием пероксильных радикалов, генерируемых при термическом разложении ААРН. О наличии высокой антиоксидантной активности у экстракта ягод рябины свидетельствует и статистически значимое снижение ($p = 0.001$) в его присутствии соотношений metHb/oxuHb и ferrylHb/oxuHb в эритроцитах, характеризующее содержание окислен-

Таблица 3. Мембранпротекторная и антиоксидантная активность этанольного экстракта рябины в концентрации 0.05 мг/мл*

Образец	Гемолиз, %					ТБК-АП, мкМ	metHb/ oxyHb	ferrylHb/ oxyHb
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч			
Инициатор H ₂ O ₂								
Контроль	25.2 ± 0.2	39.0 ± 0.5	49.4 ± 0.3	58.0 ± 0.3	62.6 ± 0.4	2.01 ± 0.03	0.670 ± 0.017	0.245 ± 0.002
Экстракт рябины	16.3 ± 0.4	28.4 ± 0.4	35.4 ± 0.5	43.0 ± 0.9	47.2 ± 0.6	1.66 ± 0.04	0.583 ± 0.016	0.214 ± 0.004
Тролокс	2.8 ± 0.1	3.6 ± 0.1	4.3 ± 0.2	5.6 ± 0.2	5.6 ± 0.3	1.24 ± 0.01	2.096 ± 0.108	0.450 ± 0.020
Инициатор AAPH								
Контроль	2.0 ± 0.0	17.6 ± 0.5	66.4 ± 0.5	88.1 ± 0.9	96.9 ± 0.6	4.10 ± 0.05	0.555 ± 0.028	0.231 ± 0.004
Экстракт рябины	2.4 ± 0.1	3.2 ± 0.0	4.9 ± 0.3	18.6 ± 0.7	55.1 ± 1.1	3.46 ± 0.05	0.309 ± 0.014	0.151 ± 0.003
Тролокс	2.3 ± 0.1	3.0 ± 0.1	3.5 ± 0.1	4.5 ± 0.2	5.4 ± 0.2	2.33 ± 0.07	0.738 ± 0.028	0.179 ± 0.004

*Примечание. Данные представлены в виде среднеарифметических значений с указанием стандартной ошибки выборки. Представлен уровень H₂O₂- и AAPH-индуцированного гемолиза через 1–5 ч инкубации клеток, а также соотношение окисленных (metHb, ferrylHb) и нативной (oxyHb) форм гемоглобина в эритроцитах.

ной и нативной форм этого белка, а также уменьшение концентрации ТБК-АП ($p = 0.009$) по сравнению с контролем (табл. 3). Отметим, что и в этом эксперименте тролокс проявлял прооксидантную активность по отношению к гемоглобину ($p = 0.001$).

Принимая во внимание высокую антиоксидантную активность этанольного экстракта рябины *in vitro*, на следующем этапе мы оценили эффект экстракта рябины обыкновенной на устойчивость дрозophil к неблагоприятным факторам среды, включая воздействие параквата.

Влияние экстракта рябины обыкновенной на стрессоустойчивость D. melanogaster

Исследовано влияние экстракта рябины обыкновенной *S. aucuparia* в концентрациях 0.1, 1.0, 2.0 и 5.0 мг/мл на устойчивость мух к индуктору окислительного стресса параквату, голоданию и гипертермии (рис. 2, табл. 4).

Установлено, что экстракт ягод рябины не оказывал влияния на устойчивость самцов *D. melanogaster* к окислительному стрессу (рис. 2а, табл. 4). В тоже время у самок экстракт в концентрации 5 мг/мл существенно снижал устойчивость к окислительному стрессу, проявляя прооксидантную активность (рис. 2б, табл. 4). Интересно, что экстракт ягод *S. aucuparia* при использовании во всех изученных концентрациях позитивно влиял на устойчивость самцов к голоданию (рис. 2в, табл. 4), не оказывая статистически значимого эффекта на устойчивость к голоданию самок (рис. 2г, табл. 4). При обработке самцов экстрактом в концентрации 5 мг/мл их устойчивость к гипертермии снижалась (рис. 2д, табл. 4), в то

время как у самок в концентрациях 2 и 5 мг/мл повышал устойчивость к термическому стрессу (рис. 2е, табл. 4).

Таким образом, адаптогенные эффекты экстракта ягод рябины зависели от концентрации препарата и от пола дрозophil. Антиоксиданты, присутствующие в ягодах и фруктах, в отдельных случаях могут оказывать не только антиоксидантный, но и прооксидантный эффект, приводя к окислительному повреждению и гибели клеток [68]. Учитывая неоднозначное действие антиоксидантов на продолжительность жизни модельных организмов, далее исследовали геропротекторный потенциал экстракта ягод *S. aucuparia*.

Влияние экстракта ягод рябины обыкновенной на продолжительность жизни D. melanogaster

Исследованы эффекты этанольного экстракта ягод *S. aucuparia* в концентрациях 0.01, 0.1, 1.0, 2.0, 2.5, 5.0 и 10.0 мг/мл на продолжительность жизни *D. melanogaster* (рис. 3, табл. 5). Установлено, что экстракт увеличивал медианную продолжительность жизни у самцов на 3% ($p < 0.0001$) при концентрации 2, 5 и 10 мг/мл. Однако при концентрации 2.5 мг/мл медианная продолжительность жизни снижалась на 7% ($p < 0.001$). Увеличение максимальной продолжительности жизни зарегистрировано на 6% ($p < 0.0001$) при концентрации экстракта 0.1 мг/мл и на 4% ($p < 0.01$) при концентрации 2 мг/мл. В то время как у самок экстракт ягод *S. aucuparia* увеличивал медианную продолжительность жизни на 6% ($p < 0.01$) при концентрации 1 мг/мл и на 5% ($p < 0.05$) при 2 мг/мл, максимальная продолжительность жизни

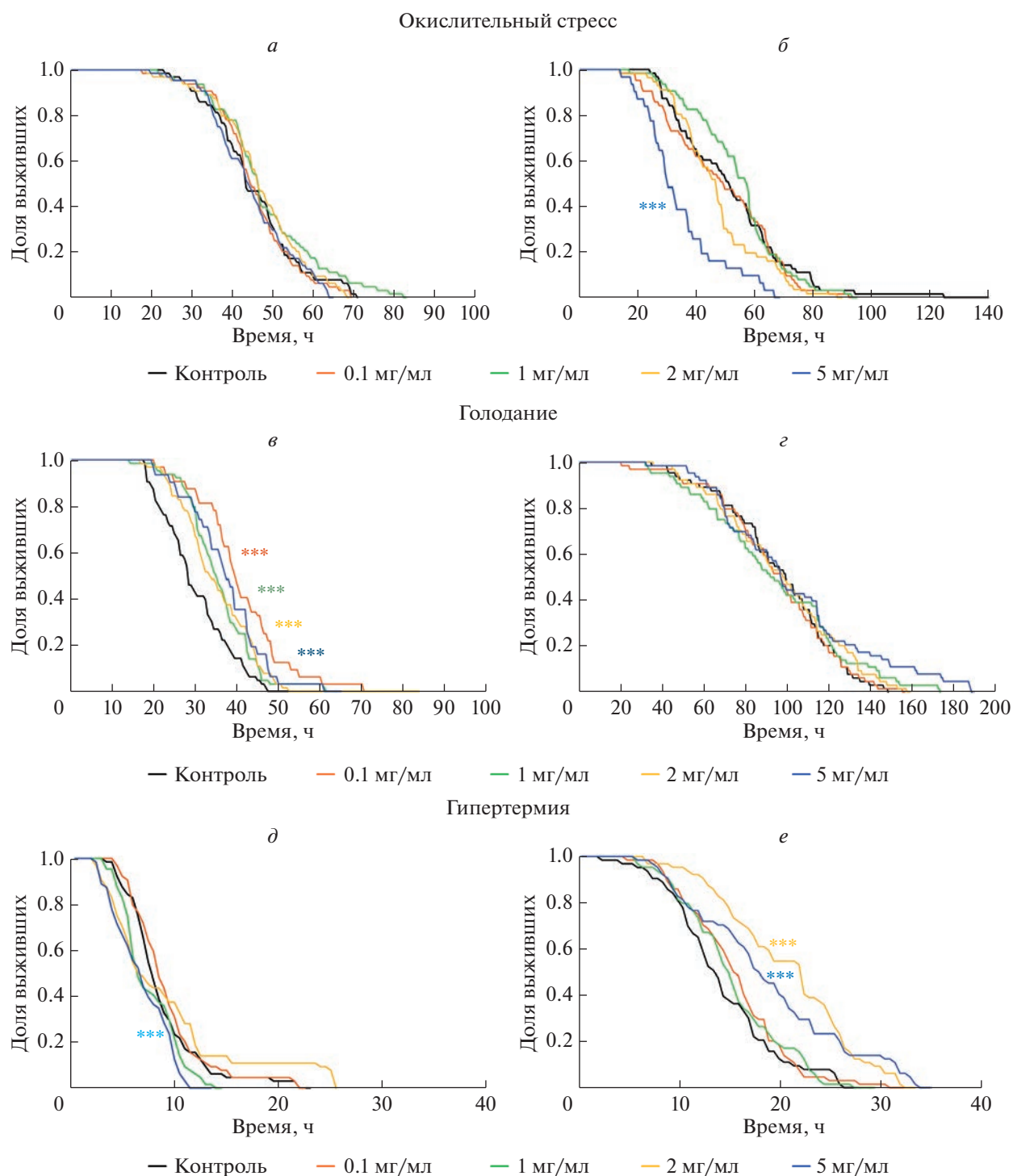


Рис. 2. Влияние этанольного экстракта ягод *S. aucuparia* на устойчивость самцов (а, в, д) и самок (б, г, е) *D. melanogaster* к окислительному стрессу (а, б), голоданию (в, г) и гипертермии (д, е). Внизу рисунка указаны концентрации экстракта. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (логранговый критерий).

ни была значительно увеличена на 8% ($p < 0.01$) при концентрации 1 мг/мл.

В опубликованных ранее исследованиях по влиянию экстрактов растений семейства Розоцветных на модельных животных также показаны геропротекторные эффекты. Так, обработка экс-

трактом яблока сорта Ред Делишес приводила к увеличению средней продолжительности жизни *Caenorhabditis elegans* на 39% [69]. Экстракт розы дамасской (*Rosa damascena*) вызывал увеличение средней продолжительности жизни *D. melanogaster* до 32% у самок и до 22% у самцов [70].

Таблица 4. Влияние экстракта рябины обыкновенной на медианную выживаемость самцов и самок *D. melanogaster* в неблагоприятных условиях*

[Экстракт], мг/мл	Пол	М, ч	dM, %	ВА, <i>p</i>	Φ, <i>p</i>	ЛР, <i>p</i>	<i>N</i>
<i>Окислительный стресс</i>							
0 (контроль)	♂	46	n/a	n/a	n/a	n/a	64
0.1	♂	46	+2	>0.05	>0.05	>0.05	64
1.0	♂	49	+7	>0.05	>0.05	>0.05	63
2.0	♂	47	+7	>0.05	>0.05	>0.05	64
5.0	♂	45	0	>0.05	>0.05	>0.05	64
0 (контроль)	♀	52	n/a	n/a	n/a	n/a	63
0.1	♀	49	–4	>0.05	>0.05	>0.05	63
1.0	♀	55	+12	>0.05	>0.05	>0.05	63
2.0	♀	48	+10	>0.05	>0.05	>0.05	56
5.0	♀	35	+40	<0.001	<0.001	<0.001	31
<i>Голодание</i>							
0 (контроль)	♂	30	n/a	n/a	n/a	n/a	63
0.1	♂	41	+38	<0.001	<0.001	<0.001	64
1.0	♂	36	+21	<0.05	<0.05	<0.001	64
2.0	♂	35	+17	>0.05	>0.05	<0.001	64
5.0	♂	38	+31	<0.001	<0.001	<0.001	31
0 (контроль)	♀	99	n/a	n/a	n/a	n/a	64
0.1	♀	98	–2	>0.05	>0.05	>0.05	64
1.0	♀	98	–3	>0.05	>0.05	>0.05	64
2.0	♀	103	+2	>0.05	>0.05	>0.05	64
5.0	♀	104	–3	>0.05	>0.05	>0.05	64
<i>Гипертермия</i>							
0 (контроль)	♂	9	n/a	n/a	n/a	n/a	64
0.1	♂	10	+13	>0.05	>0.05	>0.05	64
1.0	♂	8	–13	>0.05	>0.05	>0.05	64
2.0	♂	10	+13	>0.05	>0.05	>0.05	64
5.0	♂	7	–13	>0.05	>0.05	<0.05	63
0 (контроль)	♀	15	n/a	n/a	n/a	n/a	63
0.1	♀	16	+14	>0.05	>0.05	>0.05	64
1.0	♀	16	+7	>0.05	>0.05	>0.05	64
2.0	♀	21	+64	<0.001	<0.001	<0.001	64
5.0	♀	19	+29	<0.001	<0.001	<0.001	64

*Примечание. ♂ – самцы; ♀ – самки; М – медианная выживаемость (ч); dM – различия между медианной выживаемостью контрольных и экспериментальных мух (%); ВА – тест Ванг–Аллисона; Φ – точный критерий Фишера; ЛР – логранговый критерий; *N* – число особей в выборке; n/a – неприменимо; (+) – положительный эффект; (–) – отрицательный эффект.

Влияние экстракта рябины обыкновенной на уровень экспрессии генов ответа на стресс у D. melanogaster

Ранее в многочисленных исследованиях установлено, что долгоживущие мутанты дрожжей, нематод, мух и мышей характеризуются повышенной устойчивостью к голоданию, окислительному стрессу, тепловому и холодовому шоку

[71–74]. Нами проведен анализ эффектов экстракта ягод *S. aucuparia* на уровень активности генов клеточного ответа на стресс, ассоциированных со старением, включая гены теплового шока (*Hsp27*, *Hsp68*, *Hsp83*), гены устойчивости к окислительному стрессу (*tgo/Hif1*, *cnc/Nrf2*, *Sod1*), гены циркадных ритмов (*Clk*, *per*) и ген долголетия *Sirt1*.

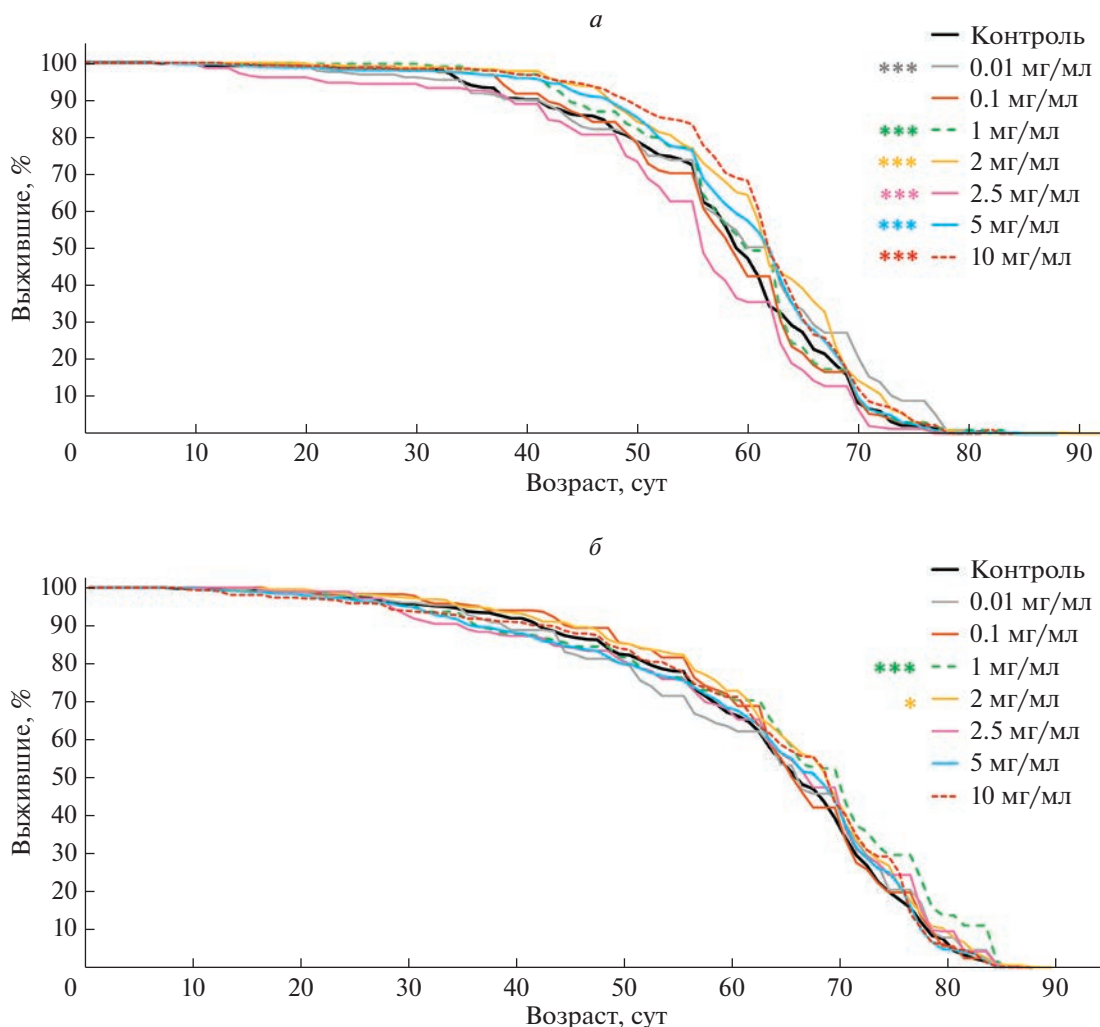


Рис. 3. Влияние экстракта рябины обыкновенной (*S. aucuparia*) на продолжительность жизни самцов (а) и самок (б) *D. melanogaster*. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (критерий Колмогорова–Смирнова).

Установлено, что у самцов *D. melanogaster* обработка экстрактом ягод *S. aucuparia* статистически значимо снижала уровень экспрессии большинства генов, включая *Clk* (на 67%, $p < 0.001$), *Sirt1*, *igo/Hif1*, *cnc/Nrf2* и *Sod1* (более чем на 70%, $p < 0.01$), *Hsp68* и *Hsp83* (до 61%, $p < 0.01$), однако вызывала увеличение уровня экспрессии генов *per* (на 45%, $p < 0.001$) и *Hsp27* (на 16%, $p < 0.05$) (рис. 4а, табл. 6). В свою очередь, у самок обработка экстрактом ягод *S. aucuparia* вызывала снижение уровня экспрессии генов *Hsp27*, *Hsp83*, *igo/Hif1*, *Sod1* (более чем на 65%, $p < 0.001$) и *per* (на 53%, $p < 0.001$), однако увеличивала активность *Sirt1* (на 54%, $p < 0.05$) (рис. 4б, табл. 6).

Таким образом, экстракт рябины обыкновенной *S. aucuparia* оказывает разнонаправленный (как увеличивает, так и подавляет) эффект на уровень экспрессии изученных нами генов клеточного ответа на стресс у особей *D. melanogaster*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно современным представлениям, старение — сложный биологический процесс, который сопровождается зависимым от возраста постепенным снижением физиологических функций организма [75]. Продолжительность жизни организма зависит от генетических факторов, условий окружающей среды и образа жизни [16, 76]. Долголетие нераздельно связано с правильным питанием, предполагающим употребление растительных соединений, способствующих поддержанию здоровья организма [11–13, 77]. Определение потребностей организма в конкретном веществе или сочетании веществ для поддержания здоровья в течение всей жизни — задача исследований, связанных с долголетием.

В представленной работе мы оценили антиоксидантную активность спиртового экстракта ягод рябины обыкновенной с использованием различ-

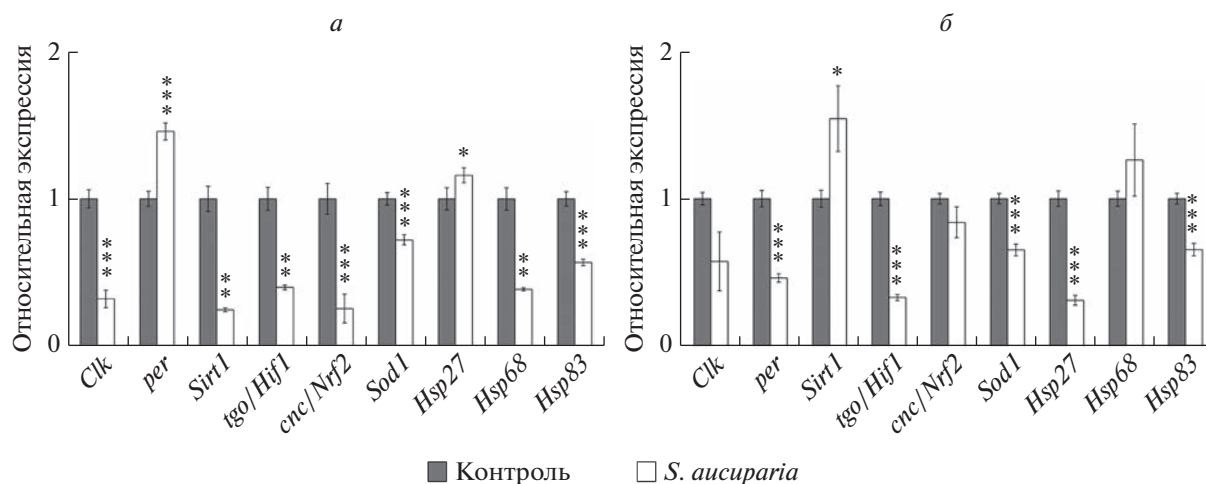


Рис. 4. Влияние экстракта ягод *S. aucuparia* в концентрации 5 мг/мл на уровень экспрессии генов ответа на стресс у самцов (а) и самок (б) *D. melanogaster*. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ (t -критерий Стьюдента).

ных тест-систем, включая эритроциты крови млекопитающих. Показано, что полученный экстракт отличается высокой антирадикальной активностью в тестах с DPPH и ABTS⁺, а также эффективно ингибирует Fe²⁺/аскорбат-инициированное окисление ПОЛ в гетерогенном субстрате

(эмульсии масло : вода), содержащем липиды головного мозга лабораторных животных (табл. 2). Установлено, что экстракт ягод рябины проявляет высокую мембранпротекторную и антиоксидантную активность на модели окислительного гемолиза, инициированного H₂O₂ и AAPH (табл. 3),

Таблица 5. Влияние экстракта ягод рябины обыкновенной *S. aucuparia* на продолжительность жизни *D. melanogaster**

[Экстракт], мг/мл	М, сут	dM, %	МК, p	ГБВ, p	90%, сут	d90%, %	ВА, p	N
<i>Самцы</i>								
0 (контроль)	61	n/a	n/a	n/a	71	n/a	n/a	569
0.01	64	+5	<0.001	>0.05	75	+6	<0.0001	278
0.1	60	-2	>0.05	>0.05	71	0	>0.05	275
1.0	61	0	>0.05	>0.05	71	0	>0.05	281
2.0	63	+3	<0.0001	<0.0001	74	+4	<0.01	395
2.5	57	-7	<0.001	<0.001	71	0	>0.05	278
5.0	63	+3	<0.05	<0.001	71	0	>0.05	676
10.0	63	+3	<0.001	<0.0001	72	+1	>0.05	421
<i>Самки</i>								
0 (контроль)	67	n/a	n/a	n/a	79	n/a	n/a	719
0.01	67	0	>0.05	>0.05	79	0	>0.05	277
0.1	67	0	>0.05	>0.05	79	0	>0.05	282
1.0	71	+6	<0.0001	<0.01	85	+8	<0.01	296
2.0	70	+5	<0.05	<0.05	81	+3	>0.05	423
2.5	68	+2	>0.05	>0.05	79	0	>0.05	282
5.0	69	+3	>0.05	>0.05	78	-1	>0.05	965
10.0	70	+5	>0.05	>0.05	79	0	>0.05	413

* Примечание. М – медианная продолжительность жизни (сут); dM – различия между медианной продолжительностью жизни контрольных и экспериментальных мух (%); МК – критерий Мантеля–Кокса; ГБВ – критерий Гехана–Бреслоу–Вилкоксона; 90% – возраст гибели 90% особей выборки (сут); d90% – различия между возрастом гибели 90% особей в контрольной и экспериментальной выборке (%); ВА – тест Ванг–Аллисона; N – число особей в выборке; n/a – неприменимо; (+) – положительный эффект; (–) – отрицательный эффект.

Таблица 6. Влияние экстракта ягод рябины обыкновенной в концентрации 5 мг/мл на относительный уровень экспрессии генов клеточного ответа на стресс

Ген	Относительная экспрессия ^а			
	самцы		самки	
	контроль	эксперимент	контроль	эксперимент
<i>Clk</i>	1.00 ± 0.06	0.323 ± 0.06***	1.00 ± 0.04	0.577 ± 0.2***
<i>per</i>	1.00 ± 0.05	1.459 ± 0.06***	1.00 ± 0.06	0.465 ± 0.03*
<i>Sirt1</i>	1.00 ± 0.09	0.249 ± 0.01**	1.00 ± 0.06	1.545 ± 0.2***
<i>tgo/Hif1</i>	1.00 ± 0.08	0.402 ± 0.02**	1.00 ± 0.05	0.332 ± 0.02
<i>cnc/Nrf2</i>	1.00 ± 0.11	0.258 ± 0.09***	1.00 ± 0.04	0.842 ± 0.1**
<i>Sod1</i>	1.00 ± 0.04	0.724 ± 0.03***	1.00 ± 0.04	0.655 ± 0.04***
<i>Hsp27</i>	1.00 ± 0.08	1.161 ± 0.05*	1.00 ± 0.05	0.313 ± 0.03***
<i>Hsp68</i>	1.00 ± 0.08	0.388 ± 0.01**	1.00 ± 0.05	1.263 ± 0.25
<i>Hsp83</i>	1.00 ± 0.05	0.572 ± 0.02***	1.00 ± 0.04	0.657 ± 0.04***

^а **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001 (*t*-критерий Стьюдента).

увеличивая выживаемость клеток, а также препятствуя накоплению в них вторичных продуктов ПОЛ и окислению гемоглобина. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования спиртового экстракта ягод рябины в качестве эффективного ингибитора свободнорадикальных процессов.

Показано, что экстракт ягод рябины обыкновенной (*S. aucuparia*) может оказывать разнонаправленные эффекты на стрессоустойчивость и продолжительность жизни — в зависимости от его концентрации и пола *D. melanogaster* (рис. 2 и 3). Наибольшее увеличение как медианной, так и максимальной продолжительности жизни самцов и самок наблюдалось при обработке экстрактом ягод рябины в концентрациях менее 2.5 мг/мл, в то время как при концентрациях от 2.5 мг/мл и выше эффекты были менее выражены или вызывали снижение продолжительности жизни (рис. 3, табл. 5). Зависимость эффекта от дозы, при которой воздействие малых концентраций вещества оказывает благотворное или стимулирующее действие, но может быть токсично в больших концентрациях, в целом характерна для фитосоединений и, согласно данным литературы, объясняется явлением гормезиса [78–80]. В настоящее время гормезис связывают с умеренной активацией механизмов внутриклеточной защиты, включая аутофагию, репарацию ДНК, белки теплового шока, сиртуины и антиоксидантную систему [80, 81]. Наблюдаемые различия в эффектах у самцов и самок могут быть связаны с гендерными особенностями активности различных сигнальных путей, таких как инсулин/IGF1 и mTOR [82–84], участвующих в определении стрессоустойчивости и продолжительность жизни.

Эффекты экстракта рябины на уровень экспрессии генов ответа на стресс у дрозофил также имели небольшие различия у особей разного пола (рис. 4). Гены *per* и *Clk* относятся к ключевым компонентам циркадных ритмов, которые регулируют такие биологические процессы, как обмен веществ, циклы сна и бодрствования, а также вовлечены в процессы старения [85]. Известно, что снижение экспрессии гена *per* может привести к снижению устойчивости к неблагоприятным факторам среды, ускоренному старению и уменьшению продолжительности жизни мух и мышей [86, 87]. Это может быть связано с защитным действием *per* против окислительного стресса и связанных с ним возрастных повреждений клеточных макромолекул. По нашим данным, снижение уровня экспрессии *per* происходило только у самок, но не у самцов *D. melanogaster* (рис. 4). Мутации или нокдаун *Clk* могут увеличить продолжительность жизни различных организмов, включая мышей и *C. elegans* [88, 89], что может быть связано с повышением их устойчивости к окислительному стрессу и повреждению ДНК.

Несмотря на важную роль генов *tgo/Hif1* и *Sod1* в поддержании стрессоустойчивости и долголетия, в некоторых случаях сниженный уровень их экспрессии [90, 91] коррелировал с высокой продолжительности жизни. Так, мутация с потерей функции *tgo/Hif1* увеличивала продолжительность жизни нематод и была ассоциирована с низким уровнем стресса эндоплазматической сети [90]. У долгоживущих самок (до 28 лет) урания *Lasius niger* обнаружено подавление уровня экспрессии гена *Sod1* по сравнению с короткоживущими рабочими особями (несколько недель) и самцами (1–2 года), что предполагает также по-

ниженный уровень образования активных форм кислорода в митохондриях [91]. Аналогичным образом снижение уровня экспрессии генов белков теплового шока (Hsp), представляющих из себя молекулярные шапероны, может свидетельствовать об ингибировании фоновой стресс-нагрузки на клетку у экспериментальных особей *D. melanogaster*. Нами показано, что у самцов устойчивость к гипертермии уменьшена, а у самок, напротив, повышена (рис. 2*д* и 2*е*).

Деацетилаза *sirt1*, участвующая в регуляции различных клеточных процессов, включая метаболизм, репарацию ДНК и воспаление, также связана со старением и продолжительностью жизни. Ранее показано, что у мышей с тканеспецифической сверхэкспрессией *Sirt1* в мозге продолжительность жизни увеличена по сравнению с животными дикого типа [92]. Обнаружено, что высокий уровень экспрессии *Sirt1* может быть защитным механизмом против ожирения и липогенеза во время длительного голодания [93] и у некоторых организмов этот ген, будучи вовлечен в сигнальные пути воспалительного и окислительного стресса, ассоциирован с продолжительностью жизни [92, 94].

На основании полученных данных можно предположить, что изменения в экспрессии генов под действием соединений, содержащихся в этанольном экстракте рябины, играют роль в регуляции стрессоустойчивости и продолжительности жизни дрозофил.

Таким образом, экстракт плодов рябины обыкновенной (*S. aucuparia*) проявляет геропротекторную активность, так как соответствует основным (увеличивает продолжительность жизни модельного организма, обладает низкой токсичностью и минимальными побочными эффектами) и вторичным (повышение устойчивости к факторам стресса окружающей среды) критериям геропротектора [95]. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы всесторонне понять влияние пищевых антиоксидантов на процессы старения и продолжительность жизни организма.

Оценка антиоксидантной активности проведена с использованием оборудования Центра коллективного пользования “Молекулярная биология” Института биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (ИБ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН).

В работе были использованы мухи (<http://www.skr-rf.ru/usu/471927/>) и мыши (<http://www.skr-rf.ru/usu/471933/>) из научных коллекций экспериментальных животных ИБ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Все исследования с использованием мышей были выполнены *in vitro* на тканях интактных лабораторных животных, без использования животных в качестве объектов эксперимента.

Исследования выполнены в рамках государственного задания ИБ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН по теме “Генетические и функциональные исследования эффектов геропротекторных интервенций на модели *Drosophila melanogaster*” (№ 122040600022-1).

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Partridge L., Deelen J., Slagboom P.E. (2018) Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*. **561**, 45–56.
2. Partridge L., Fuentealba M., Kennedy B.K. (2020) The quest to slow ageing through drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **19**, 513–532.
3. Moskalev A. (2020) Is anti-ageing drug discovery becoming a reality? *Exp. Opin. Drug Discov.* **15**, 135–138.
4. Yuan L., Alexander P.B., Wang X.F. (2020) Cellular senescence: from anti-cancer weapon to anti-aging target. *Sci. China Life Sci.* **63**, 332–342.
5. Xu K., Guo Y., Li Z., Wang Z. (2019) Aging biomarkers and novel targets for anti-aging interventions. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1178**, 39–56.
6. Moskalev A., Guvatova Z., Lopes I.D.A., Beckett C.W., Kennedy B.K., De Magalhães J.P., Makarov A.A. (2022) Targeting aging mechanisms: pharmacological perspectives. *Trends Endocrinol. Metabolism*. **33**, 266–280.
7. Taormina G., Ferrante F., Vieni S., Grassi N., Russo A., Mirisola M.G. (2019) Longevity: lesson from model organisms. *Genes (Basel)*. **10**, 518.
8. de Magalhães J.P. (2021) Longevity pharmacology comes of age. *Drug Discov. Today*. **26**, 1559–1562.
9. Moskalev A., Chernyagina E., de Magalhães J.P., Barardo D., Thoppil H., Shaposhnikov M., Budovsky A., Fraifeld V.E., Garazha A., Tsvetkov V., Bronovitsky E., Bogomolov V., Scerbacov A., Kuryan O., Gurinovich R., Jellen L.C., Kennedy B., Mamoshina P., Dobrovol'skaya E., Aliper A., Kaminsky D., Zhavoronkov A. (2015) Geroprotectors.org: a new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease. *Aging (Albany NY)*. **7**, 616–628.
10. Barardo D., Thornton D., Thoppil H., Walsh M., Sharifi S., Ferreira S., Anžič A., Fernandes M., Monteiro P., Grum T., Cordeiro R., De-Souza E.A., Budovsky A., Araujo N., Gruber J., Petrascheck M., Fraifeld V.E., Zhavoronkov A., Moskalev A., de Magalhães J.P. (2017) The DrugAge database of aging-related drugs. *Aging Cell*. **16**, 594–597.
11. Moskalev A. (2021) Nutritional regulation of aging and longevity. In: *Nutrition, Food and Diet in Ageing and Longevity*. Eds Rattan S.I.S., Kaur G. Cham. Springer International Publishing, pp. 439–464.
12. Fan X., Fan Z., Yang Z., Huang T., Tong Y., Yang D., Mao X., Yang M. (2022) Flavonoids-natural gifts to promote health and longevity. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 2176.
13. Mechchate H., El Allam A., El Omari N., El Hachlafi N., Shariati M.A., Wilairatana P., Mubarak M.S., Bouyahya A. (2022) Vegetables and their bioactive compounds as anti-aging drugs. *Molecules*. **27**, 2316.

14. Forni C., Facchiano F., Bartoli M., Pieretti S., Facchiano A., D'Arcangelo D., Norelli S., Valle G., Nisini R., Beninati S., Tabolacci C., Jadeja R.N. (2019) Beneficial role of phytochemicals on oxidative stress and age-related diseases. *Biomed. Res. Int.* **2019**, 8748253.
15. Lobo V., Patil A., Phatak A., Chandra N. (2010) Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. *Pharmacogn. Rev.* **4**, 118–126.
16. Sharifi-Rad M., Anil Kumar N.V., Zucca P., Varoni E.M., Dini L., Panzarini E., Rajkovic J., Tsouh Fokou P.V., Azzini E., Peluso I., Prakash Mishra A., Nigam M., El Rayess Y., Beyrouthy M.E., Polito L., Iriti M., Martins N., Martorell M., Docea A.O., Setzer W.N., Calina D., Cho W.C., Sharifi-Rad J. (2020) Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Front. Physiol.* **11**, 694.
17. Harman D. (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* **11**, 298–300.
18. Beckman K.B., Ames B.N. (1998) The free radical theory of aging matures. *Physiol. Rev.* **78**, 547–581.
19. Lin M.T., Flint Beal M. (2003) The oxidative damage theory of aging. *Clin. Neurosci. Res.* **2**, 305–315.
20. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. (2018) Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging.* **13**, 757–772.
21. Luo J., Mills K., le Cessie S., Noordam R., van Heemst D. (2020) Ageing, age-related diseases and oxidative stress: what to do next? *Ageing Res. Rev.* **57**, 100982.
22. Sadowska-Bartos G., Bartosz G. (2014) Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. *Biomed. Res. Int.* **2014**, 404680.
23. Shields H.J., Traa A., Van Raamsdonk J.M. (2021) Beneficial and detrimental effects of reactive oxygen species on lifespan: a comprehensive review of comparative and experimental studies. *Front. Cell Dev. Biol.* **9**, 628157.
24. Magwere T., West M., Riyahi K., Murphy M.P., Smith R.A., Partridge L. (2006) The effects of exogenous antioxidants on lifespan and oxidative stress resistance in *Drosophila melanogaster*. *Mech. Ageing Dev.* **127**, 356–370.
25. Zou Y.X., Ruan M.H., Luan J., Feng X., Chen S., Chu Z.Y. (2017) Anti-aging effect of riboflavin via endogenous antioxidant in fruit fly *Drosophila melanogaster*. *J. Nutr. Health Aging.* **21**, 314–319.
26. Le Bourg É. (2001) Oxidative stress, aging and longevity in *Drosophila melanogaster*. *FEBS Lett.* **498**, 183–186.
27. Dröge W. (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* **82**, 47–95.
28. Lander H.M. (1997) An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J.* **11**, 118–124.
29. Yang Y., Wu Y., Sun X.-D., Zhang Y. (2021) Reactive oxygen species, glucose metabolism, and lipid metabolism. In: *Oxidative Stress: Human Diseases and Medicine*. Eds Huang C., Zhang Y. Singapore: Springer Singapore, pp. 213–235.
30. Burdon R.H. (1994) Free radicals and cell proliferation. In: *New Comprehensive Biochemistry*, vol. 28. Eds Rice-Evans C.A., Burdon R.H. Elsevier. Chapter 6, pp. 155–185.
31. Kotha R.R., Tareq F.S., Yildiz E., Luthria D.L. (2022) Oxidative stress and antioxidants – a critical review on *in vitro* antioxidant assays. *Antioxidants.* **11**, 2388.
32. Deledda A., Annunziata G., Tenore G.C., Palmas V., Manzin A., Velluzzi F. (2021) Diet-derived antioxidants and their role in inflammation, obesity and gut microbiota modulation. *Antioxidants* (Basel). **10**, 708.
33. Šavikin K.P., Zdunić G.M., Krstić-Milošević D.B., Šircelj H.J., Stešević D.D., Pljevljaković D.S. (2017) *Sorbus aucuparia* and *Sorbus aria* as a source of antioxidant phenolics, tocopherols, and pigments. *Chem. Biodivers.* **14**, e1700329.
34. Platonova E.Y., Zemskaya N.V., Shaposhnikov M.V., Golubev D.A., Kukuman D.V., Pakshina N.R., Ulyasheva N.S., Punegov V.V., Patov S.A., Moskalev A. (2022) Geroprotective effects of *Sorbaronia mitschurinii* fruit extract on *Drosophila melanogaster*. *J. Berry Res.* **12**, 73–92.
35. Golubev D., Zemskaya N., Shevchenko O., Shaposhnikov M., Kukuman D., Patov S., Punegov V., Moskalev A. (2022) Honeysuckle extract (*Lonicera pallasii* L.) exerts antioxidant properties and extends the lifespan and healthspan of *Drosophila melanogaster*. *Biogerontology.* **23**, 215–235.
36. Buravlev E.V., Shevchenko O.G., Anisimov A.A., Suponitsky K.Y. (2018) Novel Mannich bases of α - and γ -mangostins: synthesis and evaluation of antioxidant and membrane-protective activity. *Eur. J. Med. Chem.* **152**, 10–20.
37. Martakov I.S., Shevchenko O.G., Torlopov M.A., Gerasimov E.Y., Sitnikov P.A. (2019) Formation of gallic acid layer on γ -AlOOH nanoparticles surface and their antioxidant and membrane-protective activity. *J. Inorg. Biochem.* **199**, 110782.
38. Martakov I.S., Shevchenko O.G., Torlopov M.A., Sitnikov P.A. (2022) Colloidally stable conjugates of phenolic acids with γ -AlOOH nanoparticles as efficient and biocompatible nanoantioxidants. *J. Mol. Struct.* **1248**, 131471.
39. Popova S.A., Pavlova E.V., Shevchenko O.G., Chukicheva I.Y., Kutchin A.V. (2021) Isobornylchalcones as scaffold for the synthesis of diarylpyrazolines with antioxidant activity. *Molecules.* **26**, 3579.
40. Nikonova N.N., Hurshkainen T.V., Kuchin A.V., Shevchenko O.G. (2022) “Green technology” processing of pine (*Pinus sylvestris* L.) and larch (*Larix sibirica* Ledeb.) wood greenery to produce bioactive extracts. *Holzforchung.* **76**, 276–284.
41. Torlopov M., Shevchenko O., Drozd N., Udoratina E. (2023) Cationic starch-based hemocompatible polymeric antioxidant: synthesis, *in vitro*, and *in vivo* study. *React. Funct. Polym.* **182**, 105457.
42. Sevgi K., Tepe B., Sarikurkcu C. (2015) Antioxidant and DNA damage protection potentials of selected phenolic acids. *Food Chem. Toxicol.* **77**, 12–21.
43. Tabart J., Kevers C., Pincemail J., Defraigne J.-O., Dommes J. (2009) Comparative antioxidant capacities of phenolic compounds measured by various tests. *Food Chem.* **113**, 1226–1233.
44. Celik S.E., Ozyürek M., Güçlü K., Apak R. (2010) Solvent effects on the antioxidant capacity of lipophilic and hydrophilic antioxidants measured by CUPRAC, ABTS/persulphate and FRAP methods. *Talanta.* **81**, 1300–1309.

45. Boulebd H., Zine Y., Khodja I.A., Mermer A., Demir A., Debache A. (2022) Synthesis and radical scavenging activity of new phenolic hydrazone/hydrazide derivatives: experimental and theoretical studies. *J. Mol. Struct.* **1249**, 131–146.
46. Chawla R., Arora R., Kumar R., Sharma A., Prasad J., Singh S., Sagar R., Chaudhary P., Shukla S., Kaur G., Sharma R.K., Puri S.C., Dhar K.L., Handa G., Gupta V.K., Qazi G.N. (2005) Antioxidant activity of fractionated extracts of rhizomes of high-altitude *Podophyllum hexandrum*: role in radiation protection. *Mol. Cell Biochem.* **273**, 193–208.
47. Acker C.I., Brandão R., Rosário A.R., Nogueira C.W. (2009) Antioxidant effect of alkynylselenoalcohol compounds on liver and brain of rats *in vitro*. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **28**, 280–287.
48. Kim J. (2013) Preliminary evaluation for comparative antioxidant activity in the water and ethanol extracts of dried citrus fruit (*Citrus unshiu*) peel using chemical and biochemical *in vitro* assays. *Food Nutrition Sci.* **4**, 177–188.
49. Stefanello S.T., Prestes A.S., Ogunmoyole T., Salman S.M., Schwab R.S., Brender C.R., Dornelles L., Rocha J.B., Soares F.A. (2013) Evaluation of *in vitro* antioxidant effect of new mono and diselenides. *Toxicol. In Vitro.* **27**, 1433–1439.
50. Takebayashi J., Chen J., Tai A. (2010) A method for evaluation of antioxidant activity based on inhibition of free radical-induced erythrocyte hemolysis. *Methods Mol. Biol.* **594**, 287–296.
51. van den Berg J.J., Op den Kamp J.A., Lubin B.H., Roelofs B., Kuypers F.A. (1992) Kinetics and site specificity of hydroperoxide-induced oxidative damage in red blood cells. *Free Radic. Biol. Med.* **12**, 487–498.
52. Landis G.N., Doherty D., Tower J. (2020) Analysis of *Drosophila melanogaster* Lifespan. In: *Aging: Methods and Protocols*. Ed. Curran S.P. New York: Springer US, pp. 47–56.
53. Xia B., de Belle J.S. (2016) Transgenerational programming of longevity and reproduction by post-eclosion dietary manipulation in *Drosophila*. *Aging (Albany NY)*. **8**, 1115–1134.
54. Fleming T.R., O'Fallon J.R., O'Brien P.C., Harrington D.P. (1980) Modified Kolmogorov–Smirnov Test procedures with application to arbitrarily right-censored data. *Biometrics.* **36**, 607–625.
55. Bland J.M., Altman D.G. (1998) Survival probabilities (the Kaplan–Meier method). *BMJ.* **317**, 1572.
56. Mantel N. (1966) Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother. Rep.* **50**, 163–170.
57. Wang C., Li Q., Redden D.T., Weindruch R., Allison D.B. (2004) Statistical methods for testing effects on “maximum lifespan”. *Mech. Ageing Dev.* **125**, 629–632.
58. Han S.K., Lee D., Lee H., Kim D., Son H.G., Yang J.S., Lee S.V., Kim S. (2016) OASIS 2: online application for survival analysis 2 with features for the analysis of maximal lifespan and healthspan in aging research. *Oncotarget.* **7**, 56147–56152.
59. Budzinska B., Faggio C., Kruk-Slomka M., Samec D., Nabavi S.F., Sureda A., Devi K.P., Nabavi S.M. (2019) Rutin as neuroprotective agent: from bench to bedside. *Curr. Med. Chem.* **26**, 5152–5164.
60. Ghorbani A. (2017) Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomed. Pharmacother.* **96**, 305–312.
61. Habtemariam S. (2016) Rutin as a natural therapy for alzheimer's disease: insights into its mechanisms of action. *Curr. Med. Chem.* **23**, 860–873.
62. Li S., Li J., Pan R., Cheng J., Cui Q., Chen J., Yuan Z. (2022) Sodium rutin extends lifespan and health span in mice including positive impacts on liver health. *Br. J. Pharmacol.* **179**, 1825–1838.
63. Ockermann P., Lizio R., Hansmann J. (2022) Healthberry 865® and a subset of its single anthocyanins attenuate oxidative stress in human endothelial *in vitro* models. *Nutrients.* **14**, 2917.
64. Sarv V., Venskutonis P.R., Rätsep R., Aluvee A., Kaznavičiūtė R., Bhat R. (2021) Antioxidants characterization of the fruit, juice, and pomace of sweet rowanberry (*Sorbus aucuparia* L.) cultivated in Estonia. *Antioxidants (Basel)*. **10**, 1779.
65. Clemens M.R., Waller H.D. (1987) Lipid peroxidation in erythrocytes. *Chem. Physics Lipids.* **45**, 251–268.
66. Ko F.N., Hsiao G., Kuo Y.H. (1997) Protection of oxidative hemolysis by demethyldiisoeugenol in normal and beta-thalassemic red blood cells. *Free Radic. Biol. Med.* **22**, 215–222.
67. Krokosz A., Grebowski J., Szveda-Lewandowska Z., Rodacka A., Puchala M. (2013) Can melatonin delay oxidative damage of human erythrocytes during prolonged incubation? *Adv. Med. Sci.* **58**, 134–142.
68. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C. (2012) Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, Cd007176.
69. Vayndorf E.M., Lee S.S., Liu R.H. (2013) Whole apple extracts increase lifespan, healthspan and resistance to stress in *Caenorhabditis elegans*. *J. Funct. Foods.* **5**, 1236–1243.
70. Schriener S.E., Katoozi N.S., Pham K.Q., Gazarian M., Zarban A., Jafari M. (2012) Extension of *Drosophila* lifespan by *Rosa damascena* associated with an increased sensitivity to heat. *Biogerontology.* **13**, 105–117.
71. Fabrizio P., Pozza F., Pletcher S.D., Gendron C.M., Longo V.D. (2001) Regulation of longevity and stress resistance by *Sch9* in yeast. *Science.* **292**, 288–290.
72. Johnson T.E., de Castro E., Hegi de Castro S., Cypser J., Henderson S., Tedesco P. (2001) Relationship between increased longevity and stress resistance as assessed through gerontogene mutations in *Caenorhabditis elegans*. *Exp. Gerontol.* **36**, 1609–1617.
73. Longo V.D. (2003) The Ras and Sch9 pathways regulate stress resistance and longevity. *Exp. Gerontol.* **38**, 807–811.
74. Perez V.I., Bokov A., Van Remmen H., Mele J., Ran Q., Ikeno Y., Richardson A. (2009) Is the oxidative stress theory of aging dead? *Biochim. Biophys. Acta.* **1790**, 1005–1014.
75. Rose M., Flatt T., Graves J., Jr., Greer L.F., Martínez D., Matos M., Mueller L., Shmookler Reis R., Shahrestani P. (2012) What is aging? *Front. Genetics.* **3**, 134.
76. Ekmekcioglu C. (2020) Nutrition and longevity – from mechanisms to uncertainties. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* **60**, 3063–3082.
77. Ohlhorst S.D., Russell R., Bier D., Klurfeld D.M., Li Z., Mein J.R., Milner J., Ross A.C., Stover P., Konopka E. (2013) Nutrition research to affect food and a healthy life span. *J. Nutr.* **143**, 1349–1354.

78. Calabrese E.J. (2003) The maturing of hormesis as a credible dose-response model. *Nonlinearity Biol. Toxicol. Med.* **1**, 319–343.
79. Son T.G., Camandola S., Mattson M.P. (2008) Hormetic dietary phytochemicals. *Neuromolecular Med.* **10**, 236–246.
80. Martel J., Ojcius D.M., Ko Y.F., Ke P.Y., Wu C.Y., Peng H.H., Young J.D. (2019) Hormetic effects of phytochemicals on health and longevity. *Trends Endocrinol. Metab.* **30**, 335–346.
81. Calabrese V., Cornelius C., Dinkova-Kostova A.T., Iavicoli I., Di Paola R., Koverech A., Cuzzocrea S., Rizzarelli E., Calabrese E.J. (2012) Cellular stress responses, hormetic phytochemicals and vitagenes in aging and longevity. *Biochim. Biophys. Acta.* **1822**, 753–783.
82. Tower J. (2017) Sex-specific gene expression and life span regulation. *Trends Endocrinol. Metab.* **28**, 735–747.
83. Garratt M. (2020) Why do sexes differ in lifespan extension? Sex-specific pathways of aging and underlying mechanisms for dimorphic responses. *Nutr. Healthy Aging.* **5**, 247–259.
84. Lushchak O., Strilbytska O., Storey K.B. (2023) Gender-specific effects of pro-longevity interventions in *Drosophila*. *Mech. Ageing Dev.* **209**, 111754.
85. Dubowy C., Sehgal A. (2017) Circadian rhythms and sleep in *Drosophila melanogaster*. *Genetics.* **205**, 1373–1397.
86. Krishnan N., Kretschmar D., Rakshit K., Chow E., Giebultowicz J.M. (2009) The circadian clock gene *period* extends healthspan in aging *Drosophila melanogaster*. *Aging (Albany NY).* **1**, 937–948.
87. Fu L., Pelicano H., Liu J., Huang P., Lee C. (2002) The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response *in vivo*. *Cell.* **111**, 41–50.
88. Liu X., Jiang N., Hughes B., Bigras E., Shoubridge E., Hekimi S. (2005) Evolutionary conservation of the *clk-1*-dependent mechanism of longevity: loss of *mclk1* increases cellular fitness and lifespan in mice. *Genes Dev.* **19**, 2424–2434.
89. Wong A., Boutis P., Hekimi S. (1995) Mutations in the *clk-1* gene of *Caenorhabditis elegans* affect developmental and behavioral timing. *Genetics.* **139**, 1247–1259.
90. Chen D., Thomas E.L., Kapahi P. (2009) HIF-1 modulates dietary restriction-mediated lifespan extension via IRE-1 in *Caenorhabditis elegans*. *PLOS Genetics.* **5**, e1000486.
91. Parker J.D., Parker K.M., Sohal B.H., Sohal R.S., Keller L. (2004) Decreased expression of Cu–Zn superoxide dismutase 1 in ants with extreme lifespan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101**, 3486–3489.
92. Satoh A., Brace C.S., Rensing N., Clifton P., Wozniak D.F., Herzog E.D., Yamada K.A., Imai S. (2013) Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH. *Cell Metab.* **18**, 416–430.
93. Higgins C.B., Mayer A.L., Zhang Y., Franczyk M., Ballentine S., Yoshino J., DeBosch B.J. (2022) SIRT1 selectively exerts the metabolic protective effects of hepatocyte nicotinamide phosphoribosyltransferase. *Nat. Commun.* **13**, 1074.
94. Pardo P.S., Boriek A.M. (2020) SIRT1 Regulation in ageing and obesity. *Mech. Ageing Dev.* **188**, 11249.
95. Moskalev A., Chernyagina E., Tsvetkov V., Fedintsev A., Shaposhnikov M., Krut'ko V., Zhavoronkov A., Kennedy B.K. (2016) Developing criteria for evaluation of geroprotectors as a key stage toward translation to the clinic. *Aging Cell.* **15**, 407–415.

Antioxidant and Geroprotective Properties of the Extract of Mountain Ash (*Sorbus aucuparia* L.) Fruits

E. Yu. Platonova^{1, 2}, D. A. Golubev^{1, 2}, N. V. Zemskaya¹, O. G. Shevchenko¹, S. A. Patov³,
M. V. Shaposhnikov¹, and A. A. Moskalev^{1, *}

¹Institute of Biology, Komi Scientific Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, 167982 Russia

²Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar, 167001 Russia

³Institute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, 167000 Russia

*e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru

Plant polyphenols are characterized by a wide range of biological activities, including antioxidant properties, and have a high geroprotective potential. The purpose of this work was to investigate the effect of the extract of rowan berries (*Sorbus aucuparia* L.) on the lifespan and stress resistance of *Drosophila melanogaster* with the identification of possible mechanisms of its biological activity. It has been established that the ethanol extract of *S. aucuparia* berries, the main components of which are rutin and cyanidin-3-rutinoside, has a pronounced antioxidant activity *in vitro*. At the same time, treatment with rowan berry extract increased the resistance of *D. melanogaster* males to starvation, but reduced resistance to hyperthermia. In females, the extract reduced resistance to oxidative stress but increased resistance to hyperthermia. The effects of rowan berry extract on longevity depended both on its concentration and on the sex of fruit flies. In response to treatment with rowan berry extract, *D. melanogaster* males and females showed slight differences in the background level of expression of cellular stress response genes, including heat shock genes (*hsp27*, *hsp68*, *hsp83*), oxidative stress resistance genes (*hif1*, *nrf2*, *sod1*), circadian rhythm genes (*clk*, *per*), and the longevity gene *sirt1*, which may explain the differences in the observed effects.

Keywords: *Sorbus aucuparia*, extract, *Drosophila melanogaster*, geroprotector, lifespan, antioxidant activity