

Исследование геропротекторных и радиопротекторных эффектов берберина и трихостатина А на модели *Drosophila melanogaster*

Н.С. Уляшева*, Е.Н. Прошкина*,
М.В. Шапошников*, А.А. Москалев**

* Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
г. Сыктывкар

** Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,
г. Москва

uliasheva.n.s@ib.komisc.ru

proshkina.e.n@ib.komisc.ru

shaposhnikov@ib.komisc.ru

amoskalev@ib.komisc.ru

Аннотация

Поиск препаратов, влияющих на замедление темпов старения и стимуляцию радиоустойчивости, является актуальной задачей биологии, экологии и медицины. В данной работе изучены эффекты влияния трихостатина А и берберина на продолжительность жизни, устойчивость к прооксиданту параоквату и острому гамма-излучению плодовой мушки *Drosophila melanogaster*. Трихостатин А оказал более выраженный геропротекторный эффект, увеличив продолжительность жизни дрозophil на 3–9 %. Однако повышение радиоустойчивости наблюдали только после применения берберина у самцов. Их медианная выживаемость после действия гамма-излучения увеличилась на 25 %. Трихостатин А, напротив, повысил чувствительность мух к генотоксическому воздействию гамма-излучения, снизив выживаемость на 7–17 %.

Ключевые слова:

продолжительность жизни, стрессоустойчивость, радиоустойчивость, гамма-излучение, трихостатин А, берберин, *Drosophila melanogaster*

Введение

Старение представляет собой биологический процесс, характеризующийся снижением биологических функций организма и потерей устойчивости к стрессорам [1]. Организм перестает поддерживать постоянство внутреннего состояния, в результате чего становится более восприимчивым к повреждающим воздействиям и развитию возрастных патологических процессов, обуславливающих ухудшение состояния здоровья и дальнейшее нарастание темпов старения. В конечном итоге это приводит к гибели

Investigation of geroprotective and radioprotective effects of berberine and trichostatin A on the model of *Drosophila melanogaster*

N. S. Ulyasheva*, E. N. Proshkina*,
M. V. Shaposhnikov*, A. A. Moskalev**

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

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

uliasheva.n.s@ib.komisc.ru

proshkina.e.n@ib.komisc.ru

shaposhnikov@ib.komisc.ru

amoskalev@ib.komisc.ru

Abstract

The search for drugs that slow down the rate of aging and stimulate radioresistance is an urgent task of biology, ecology, and medicine. In this work we have studied the effects of trichostatin A and berberine on the lifespan, resistance to the paraquat prooxidant and acute gamma irradiation of the *Drosophila melanogaster* fruit fly. Trichostatin A demonstrated a better geroprotective effect, increasing the *Drosophila* lifespan by 3–9 %. However, an increase in radioresistance was observed only after the application of berberine in males. Their median survival after gamma irradiation increased by 25 %. Trichostatin A, on the contrary, increased the sensitivity of flies to gamma irradiation genotoxic effects, reducing the survival by 7–17 %.

Keywords:

lifespan, stress resistance, radioresistance, gamma radiation, trichostatin A, berberine, *Drosophila melanogaster*

[2, 3]. Таким образом, продолжительность жизни (далее – ПЖ) организма тесно связана с его стрессоустойчивостью.

Ионизирующие излучения и прооксиданты оказывают значительное влияние на длительность жизни и темпы старения, вызывая изменения на всех уровнях организации, начиная с молекулярного. Они могут непосредственно повреждать макромолекулы, способствуют индукции нестабильности генома и изменению паттернов генной экспрессии, вызывают митохондриальную дисфункцию

и метаболические нарушения, что приводит к выраженному токсическому эффекту на уровне тканей и органов. Реакция на эти факторы отражает общую жизнеспособность организма [4–6].

Поиск средств, замедляющих темпы старения и стимулирующих стрессо- и радиоустойчивость, является актуальной задачей в настоящее время. Наиболее доступным способом замедления темпов старения представляется применение веществ, которые могут воздействовать на скорость старения и повышать сопротивляемость организма негативным воздействиям. Ранее были описаны вещества, которые являются потенциальными геропротекторами и антимутагенами [7]. Примерами таких веществ являются берберин и трихостатин А.

Берберин – хорошо изученный природный алкалоид, для которого описано потенциальное действие против старения и развития ряда возрастзависимых заболеваний [8–11]. Он обладает антиоксидантной активностью [12], противоопухолевыми свойствами [13–15], обезболивающим [16] и противовоспалительным [17] действиями. Его биологические эффекты опосредованы несколькими сигнальными путями, включая NRF2/KEAP1, SIRT1, AMPK, IRS/PI3K/Akt/mTORC1, PTEN, GSK-3, NF-κB, JAK/STAT, MAPK [8, 10, 17–19], а также регуляцией метилирования ДНК и активности микроРНК [17, 19, 20].

Трихостатин А является ингибитором гистондеацетилазы (HDAC) классов I и II и способен влиять на функционирование хроматина через ацетилирование гистонов, а также регулировать экспрессию микроРНК [21, 22]. Известно, что препараты, воздействующие на эпигенетические механизмы, включая ингибиторы HDAC, могут влиять на скорость старения организма и являются потенциальными средствами для лечения возраст-зависимых заболеваний [23].

Ранее проведенные исследования показали положительное действие берберина и трихостатина А на ПЖ дрозофил и других модельных животных [24–30], но влияние данных веществ на устойчивость организма к генотоксическим факторам не описано. В данной работе мы исследовали влияние берберина и трихостатина А на продолжительность жизни и устойчивость *Drosophila melanogaster* к γ-излучению и прооксиданту параквату.

Материалы и методы

Линия *Drosophila melanogaster* и условия содержания

Исследование проводили на мухах линии дикого типа Canton-S (#64349), полученной из Дрозофилиного центра Университета Индианы (Блумингтон, США). Для каждого варианта эксперимента отбирали по 120–150 особей каждого пола в течение 24 ч после вылупления имаго. В эксперименте использовали самцов и оплодотворенных самок.

Для содержания дрозофил применяли климатические камеры Binder KBF720-ICH (Binder, Германия). Особей содержали при температуре +25 °С, относительной влажности воздуха 60 % и 12-часовом режиме освещения. Состав питательной среды был адаптирован из работы Xia и de Belle [31]: вода – 1 л, кукурузная мука – 92 г, сухие дрожжи – 32.1 г, агар-агар – 5.2 г, глюкоза – 136.9 г.

Исследуемые вещества

В эксперименте применяли растворы берберина (B3251, Sigma-Aldrich, США) в концентрациях 1; 10; 50; 100; 500; 1000; 5000 мкмоль/л и трихостатина А (T1952, Sigma-Aldrich, США) в концентрациях 0.1; 1; 10; 100 мкмоль/л. В качестве растворителя использовали 0.2 %-ный диметилсульфоксид (DMSO, D2650, Sigma-Aldrich, США) согласно рекомендациям изготовителя. Для DMSO в такой концентрации возможен токсичный эффект, но он не приводит к острой летальности у дрозофилы [32].

При анализе ПЖ исследуемые вещества наносили на поверхность питательной среды в объеме 30 мкл на пробирку в течение всей жизни имаго. В качестве контроля использовали 0.2 % DMSO. В случае изменения устойчивости к параквату и гамма-излучению вещества давали в течение первых 15 сут жизни имаго.

Анализ продолжительности жизни

Для каждого эксперимента дрозофил собирали в течение 24 ч после вылета имаго из куколок. С использованием углекислотной анестезии (Genesee Scientific, США) мух усыпляли, сортировали по полу и рассаживали в пробирки по 30 особей. Начиная с первого дня жизни имаго ежедневно вели подсчет числа умерших особей, два раза в неделю мух переносили на свежую среду.

Результаты представляли в виде кривых выживаемости Каплана-Майера и рассчитывали медианную ПЖ (длительность жизни наиболее типичных представителей выборки) и возраст 90 % смертности (показатель максимальной ПЖ). Для сравнения функций дожития использовали критерии Колмогорова-Смирнова [33] и Мантеля-Кокса [34]. Для оценки достоверности различий по медианной ПЖ применяли критерий Гехана-Бреслоу-Вилкоксона [35]. Для оценки статистической значимости различий возраста 90 % смертности использовали метод Ванг-Аллисона [36]. Обработку данных проводили с помощью программы Statistica, версия 6.1 (StatSoft, США), статистической среды R, версия 2.15.1 (The R Foundation) и онлайн-приложения OASIS 2 (Online application for survival analysis) [37].

Обработка паракватом

При проведении эксперимента мух содержали на среде, содержащей 2 % агар-агара и 5 % сахарозы и 20 ммоль/л параквата (#856177, Sigma-Aldrich). В эксперименте использовали мух в возрасте 15 сут. Мухи находились в стресс-индуцируемых условиях до конца жизни. Для оценки динамики гибели мушек по одной рассаживали в стеклянные капилляры диаметром 5 мм и анализировали в мониторе локомоторной активности DAM (*Drosophila* Activity Monitor, Trikinetics, США). Данные активности отдельных мух были объединены в 30-минутные периоды и проанализированы. Погибших мух идентифицировали по полному отсутствию локомоторной активности. На основании полученных данных были построены кривые выживаемости. На каждый экспериментальный вариант анализировали по 32 особи в трех биологических повторностях.

Таблица 2
 Параметры продолжительности жизни самцов и самок *Drosophila melanogaster* при обработке берберин и трихостатином А
 Table 2
 Lifespan parameters of *Drosophila melanogaster* males treated with berberine and trichostatin A

Вещество	С	Повторность	Самцы			Самки		
			М	90%	N	М	90%	N
Берберин	0 (DMSO)	1	56	66	159	63	69	147
	1		52	63*	129	63*	70	202
	10		55	63	149	59*	69	147
	100		56	64	146	60	69	157
	500		55	63	141	57*	69	144
	1000		55*	64	145	62	72**	134
	5000		56	63	113	60	69	126
	0 (DMSO)	2	56	63	136	57	66	142
	1		56	63	138	59	67	148
	10		56	63	142	61***	71***	150
	100		53	63	126	56	65	144
	500		53*	63	144	59	67	146
	1000		56*	63	147	59*	70*	153
	5000		56*	63	150	59	70*	149
	0 (DMSO)	3	57	64	154	60	71	148
	1		67	64	141	61	70	145
10	56		64	133	61	71	144	
100	56		64	138	64***	71	150	
500	57		64	148	64**	72**	144	
1000	58		64	148	64***	72**	149	
5000	56		64	151	64***	71*	148	
Трихостатин А	0 (DMSO)	1	56	63	157	59	66	159
	0.1		60	62	215	63	64	163
	1		56	63	147	60	68	156
	10		57**	63**	156	60*	66	159
	100		57**	63	157	59	66	149
	0 (DMSO)	2	57	61	146	57	66	142
	0.1		57	64	153	64	65	161
	1		57	64	153	60	68	152
	10		53	64	148	64***	71	147
	100		57*	64	141	57	68	143

Примечание. С - концентрация (мкмоль/л); М - медианная ПЖ (сут); 90 % - время 90 % смертности (сут); N - количество особей в выборке. При сравнении времени 90 % смертности использовали метод Ванг-Аллисона, для медианной выживаемости - критерии Гехана-Бреслоу-Вилкоксона и Мантеля-Кокса.

Условные обозначения. Различия с контролем достоверны при * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

Note. С - concentration ($\mu\text{M/l}$); M - median lifespan (days); 90 % - time of 90 % mortality (days); N - a number of individuals in a sample. When comparing the time of 90 % mortality, the Wang-Allison method was used; for median survival, the Gehan-Breslow-Wilcoxon and Mantel-Cox tests were used.

Symbols. Differences with a control are significant at * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

и гена ответа на стресс эндоплазматической сети *Ire1* в 1.3-1.5 раз ($p < 0.05$) после потребления этого вещества.

Трихостатин А активировал ген ответа на повреждение *Gadd45* у самцов и самок, а также гены репарации ДНК *Mus210*, *Brca2*, *Ku80* у самок в 1.5-3.0 раза ($p < 0.05$). Но у самцов наблюдалось подавление экспрессии *Ku80* после применения этого вещества. В то же время действие трихостатина А на активность генов протеостаза оказалось противоположным у особей разного пола. У самок наблюдали повышение их активности, а у самцов - снижение, кроме гена *Hsp68*, который активировался у всех дрозофил в 2.1-

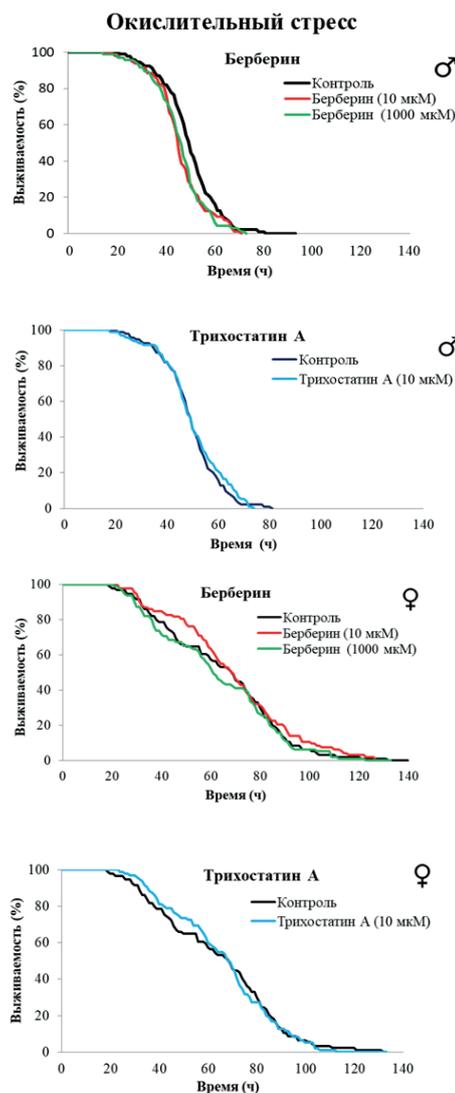


Рисунок 1. Влияние берберина и трихостатина А на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*.

Условные обозначения. * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$.

Figure 1. Effect of berberine and trichostatin A on the lifespan of *Drosophila melanogaster*.

Symbols. * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

2.2 раза ($p < 0.05$). Положительный эффект также был выявлен у самок в отношении гена *Sod2* ($p < 0.05$) (рис. 3).

В данном исследовании *in vivo* были сопоставлены эффекты берберина и трихостатина А на ПЖ *Drosophila melanogaster*, а также впервые изучено влияние этих веществ на устойчивость дрозофил к острому гамма-излучению и прооксиданту параквату.

Положительное действие выбранных нами препаратов было показано ранее на различных модельных организмах. Берберин увеличивал длительность жизни дрожжей [27], мышей [27] и дрозофил [24, 25]. Трихостатин А также показал положительное влияние на ПЖ нематод [28], дрозофил [26] и мышей [29, 30]. В нашей работе мы подтвердили их герпротекторное действие, оба препарата продлили жизнь дрозофил, но более выраженный эффект был получен для трихостатина А, который увеличил ПЖ на 3-9 %. Различия в эффектах этих двух соединений могут быть обусловлены их разной биодоступностью [38, 39].

Гамма-излучение

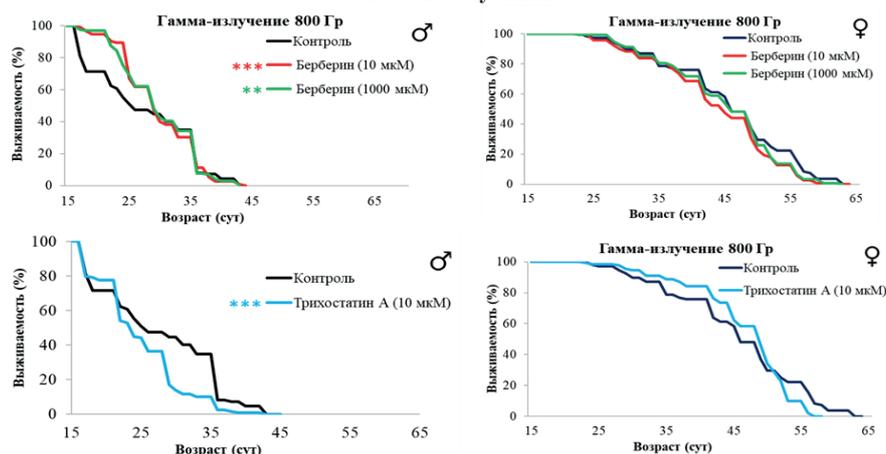


Рисунок 2. Влияние берберина и трихостатина А на устойчивость дрозофил к прооксиданту параквату и гамма-излучению.

Условные обозначения. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

Figure 2. The effect of berberine and trichostatin A on the resistance of *Drosophila* to the paraquat prooxidant and gamma irradiation.

Symbols. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

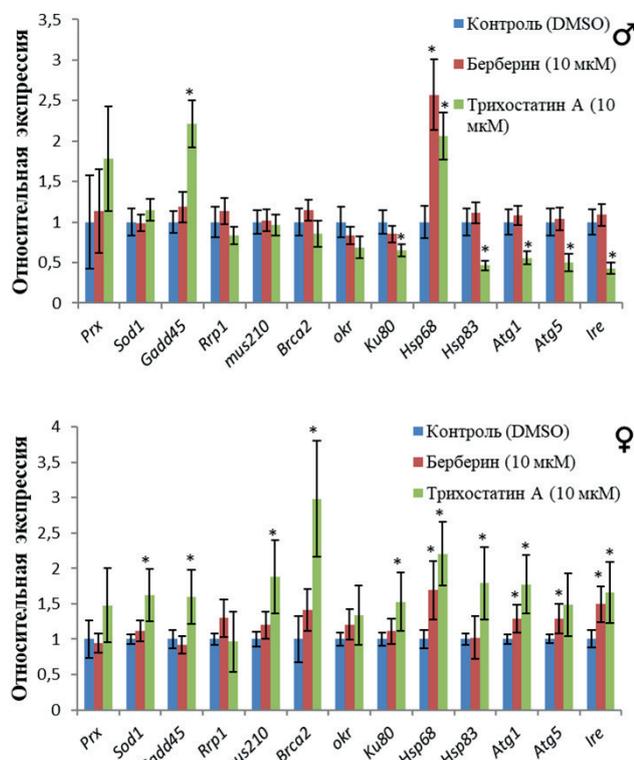


Рисунок 3. Влияние берберина и трихостатина А на экспрессию генов стресс-ответа.

Условные обозначения. * – $p < 0.05$ по U-критерию Манна-Уитни.

Figure 3. The effect of berberine and trichostatin A on the expression of stress response genes.

Symbols. * – $p < 0.05$ according to the Mann-Whitney U-test.

Ионизирующие излучения являются одним из факторов, приводящих к повреждениям ДНК, образованию промежуточных продуктов репарации, мутациям [40]. Кроме того, они вызывают спектр эпигенетических изменений, вносящих вклад в состояние генетической нестабильности (изменение экспрессии генов, ацетилирования гистонов или паттернов метилирования ДНК) [41]. Паракват также способен нарушать целостность и стабильность генома,

опосредованно через индукцию свободных радикалов. Он вызывает выраженную митохондриальную токсичность, индуцирует апоптоз, перекисное окисление липидов и тяжелое вторичное воспаление [42, 43].

Согласно данным литературы, выбранные нами препараты – берберин и трихостатин А – оказывают защитное действие на клетки и организм в целом и могут стимулировать внутренние компенсаторные механизмы. В частности, трихостатин А способен активировать внутриклеточный сигнальный путь Akt/Nrf2 и усилить антиоксидантную защиту в раковых клетках HeLa и HepG2 [44], а его положительное влияние на продолжительность жизни дрозофил может быть

связано с активацией уровня экспрессии генов белков теплового шока [26, 45]. В исследовании на мышах трихостатин А оказывает кардиопротекторное действие, через активацию сигнального пути FoxO3a и белков антиоксидантной защиты (SOD2, каталазы) [46]. Берберин повышал выживаемость дрозофил при высокой температуре [25]. У мышей этот алкалоид подавлял окислительный стресс и воспаление посредством сигнальных путей, включая NF- κ B, AMPK и Nrf2 [47, 48]. В то же время имеются экспериментальные данные, указывающие на повышение чувствительности раковых клеток человека к ультрафиолетовому и ионизирующему излучению после обработки трихостатином [49–52] и берберин [53].

Мы предположили, что оба вещества повысят выживаемость особей *Drosophila melanogaster* при воздействии параквата и гамма-излучения. Однако положительное действие оказал только берберин на радиостойкость самцов дрозофил, увеличив данный показатель на 25%. Трихостатин А, напротив, снижал выживаемость дрозофил после действия острого гамма-излучения на 17%.

Для выяснения возможных молекулярных механизмов, обуславливающих наблюдаемые эффекты берберина и трихостатина А на уровне организма, мы оценили изменение экспрессии генов, вовлеченных в механизмы стресс-ответа, после применения веществ. Берберин преимущественно активировал гены протеостаза, особенно *Hsp68*. Продукт этого гена является одним из белков теплового шока – важных регуляторов ПЖ организма и ответа на повреждающие факторы. Они противодействуют накоплению аномальных белков, последствиям окислительного стресса и модулируют апоптоз (активируют его в случае избытка поврежденных макромолекул, либо обеспечивают выживание в стрессовых условиях) [54]. Повышенная экспрессия гена *Hsp68* у дрозофил связана с долгожительством [55]. Тем не менее в некоторых моделях *in vitro* и *in vivo* берберин, напротив, подавлял гены и белки теплового шока и аутофагии [56–58].

Трихостатин А повышал экспрессию гена ответа на повреждение ДНК *Gadd45* и генов, отвечающих за разные механизмы репарации ДНК. Эффект в большей степени проявлялся у самок, для которых также был отмечен и больший эффект на ПЖ. В экспериментах на клеточных культурах ранее была установлена способность данного вещества стимулировать клеточный ответ на повреждение ДНК через ингибирование деацетилаз и изменение конформации хроматина [59-62]. Стоит отметить, что повышенная экспрессия генов репарации ДНК (включая *Gadd45*) может быть связана с продлением жизни организма [63, 64]. При этом она сопровождается выраженным повышением радиочувствительности [65]. Возможно, что негативный эффект трихостатина А на устойчивость к острому гамма-излучению отчасти обусловлен избыточной активацией и нарушением баланса систем ответа на повреждение ДНК.

У самок, получавших трихостатин А, также наблюдалась активация гена антиоксидантной защиты *Sod1* и генов протеостаза. Ранее в исследованиях на дрозофиле было показано, что трихостатин А через регуляцию ацетилирования гистонов способен стимулировать экспрессию генов, связанных с ответом на повреждение белков, например *Hsp22* и *Hsp70* [26, 45], что также подтверждают полученные данные на культурах клеток человека [66].

В то же время трихостатин А оказывал разнонаправленное действие на экспрессию большинства анализируемых генов стресс-ответа у самцов и самок, и схожую тенденцию для радиостойкости дрозофил. Половые различия могут быть обусловлены взаимодействием ингибитора HDAC с гормонами, регулирующими размножение и развитие организма. Например, в исследованиях на грызунах описана обратная связь между эпигенетическими модификациями и половыми гормонами (эстрадиолом и лютеинизирующим гормоном), которая определяет состояние здоровья и старение [67, 68]. Также установлено, что ацетилирование и деацетилирование гистонов важны для регуляторной активности ювенильного гормона у дрозофилы, а трихостатин А способен влиять на экспрессию ряда генов, опосредующих действие этого гормона [69].

Таким образом, нами показаны потенциальные геро- и радиопротекторные эффекты трихостатина А и берберина на модели *D. melanogaster*. Трихостатин А оказал положительное влияние на длительность жизни дрозофил, но повысил их чувствительность к острому гамма-излучению. Берберин при небольшом увеличении продолжительности жизни значительно повысил выживаемость самцов при радиационном воздействии.

Литература / References

- Da Costa, J. P. A synopsis on aging-theories, mechanisms and future prospects / J. P. da Costa, R. Vitorino, G. M. Silva [et al.] // Ageing Res Rev. – 2016. – Vol. 29. – P. 90-112.
- Moskalev, A. A. Genetics and epigenetics of aging and longevity / A. A. Moskalev, A. M. Aliper, Z. Smit-McBride [et al.] // Cell Cycle. – 2014. – Vol. 13. – № 7. – P. 1063-77.
- Dues, D. J. Aging causes decreased resistance to multiple stresses and a failure to activate specific stress response pathways / D. J. Dues, E. K. Andrews, C. E. Schaar [et al.] // Aging (Albany NY). – 2016. – Vol. 8. – № 4. – P. 777-95.
- Marion, J. The effects of radiation on the longevity of female *Drosophila subobscura* / J. Marion, Lamb // Journal of Insect Physiology. – 1964. – Vol. 10. – № 3. – P. 487-497.
- Gaman, L. Can ageing be slowed: Hormetic and redox perspectives / L. Gaman, I. Stoian, V. Atanasiu // J Med Life. – 2011. – Vol. 4. – № 4. – P. 346-51.
- Belyi, A. A. The resistance of *Drosophila melanogaster* to oxidative, genotoxic, proteotoxic, osmotic stress, infection, and starvation depends on age according to the stress factor / A. A. Belyi, A. A. Alekseev, A. Y. Fedintsev [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2020. – Vol. 9. – № 12. – P. 1239.
- Прошкина, Е. Н. Ключевые молекулярные механизмы старения, биомаркеры и потенциальные интервенции / Е. Н. Прошкина, И. А. Соловьев, М. В. Шапошников, А. А. Москалев // Молекулярная биология. – 2020. – Т. 54, № 6. – С. 883-921.
- McCubrey, J. A. Regulation of GSK-3 activity by curcumin, berberine and resveratrol : Potential effects on multiple diseases / J. A. McCubrey, K. Lertpiriyapong, L. S. Steelman [et al.] // Adv Biol Regul. – 2017. – Vol. 65. – P. 77-88.
- Xu, Z. Rhizoma coptidis and berberine as a natural drug to combat aging and aging-related diseases via anti-oxidation and AMPK activation / Z. Xu, W. Feng, Q. Shen [et al.] // Aging Dis. – 2017. – Vol. 8. – № 6. – P. 760-777.
- Kooshki, L. The pivotal role of JAK/STAT and IRS/PI3K signaling pathways in neurodegenerative diseases: Mechanistic approaches to polyphenols and alkaloids / L. Kooshki, S.N Zarneshan, S. Fakhri [et al.] // Phytomedicine. – 2023. – Vol. 112. – P. 154686.
- Gjorgieva Ackova, D. Alkaloids as natural NRF2 inhibitors: Chemoprevention and cytotoxic action in cancer / D. Gjorgieva Ackova, V. Maksimova, K. Smilkov [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). – 2023. – Vol. 16. – № 6. – P. 850.
- Vuddanda, P. R. Berberine: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities / P. R. Vuddanda, S. Chakraborty, S. Singh // Expert Opin Investig Drugs. – 2010. – Vol. 19. – № 10. – P. 1297-307.
- Xiong, R.G. Anticancer effects and mechanisms of berberine from medicinal herbs: An update review / R. G. Xiong, S. Y. Huang, S. X. Wu [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – № 14. – P. 4523.
- Lui, D. Natural isoquinoline alkaloid with antitumor activity: studies of the biological activities of berberine / D. Liu, X. Meng, D. Wu [et al.] // Front Pharmacol. – 2019. – Vol. 10. – № 9.
- Rauf, A. Berberine as a potential anticancer agent: A comprehensive review / A. Rauf, T. Abu-Izneid, A. A. Khalil [et al.] // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – № 23. – P. 7368.
- Hashemzaei, M. A review on pain-relieving activity of berberine / M. Hashemzaei, R. Rezaee // Phytother Res. – 2021. – Vol. 35. – № 6. – P. 2846-2853.
- Haftcheshmeh, S. M. Berberine as a natural modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system: Focus on NF-κB, JAK/STAT, and MAPK signaling pathways

- / S.M. Haftcheshmeh, M. Abedi, K. Mashayekhi [et al.] // *Phytother Res.* – 2022. – Vol. 36. – № 3. – P. 116-123.
18. Gjorgieva Ackova, D. Alkaloids as natural NRF2 inhibitors: Chemoprevention and cytotoxic action in cancer / D. Gjorgieva Ackova, V. Maksimova, K. Smilkov [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2023. – Vol. 16. – № 6. – P. 850.
 19. DiNicolantonio, J. J. Ferulic acid and berberine, via Sirt1 and AMPK, may act as cell cleansing promoters of healthy longevity / J. J. DiNicolantonio, M. F. McCarty, S. I. Assanga [et al.] // *Open Heart.* – 2022. – Vol. 9. – № 1. – P. e001801.
 20. McCubrey, J. A. Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs / J. A. McCubrey, K. Lertpiriyapong, L. S. Steelman [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2017. – Vol. 9. – № 6. – P. 1477-1536.
 21. Rhodes, L.V. The histone deacetylase inhibitor trichostatin A alters microRNA expression profiles in apoptosis-resistant breast cancer cells / L. V. Rhodes, A. M. Nitschke, H. C. Segar [et al.] // *Oncol Rep.* – 2012. – Vol. 27. – № 1. – P. 6-10.
 22. Dekker, F. J. Small molecule inhibitors of histone acetyltransferases and deacetylases are potential drugs for inflammatory diseases / F. J. Dekker, T. Bosch, N. I. Martin // *Drug Discov Today.* – 2014. – Vol. 19. – № 5. – P. 654-60.
 23. Pasyukova, E. G. Epigenetic enzymes: A role in aging and prospects for pharmacological targeting / E. G. Pasyukova, A. V. Symonenko, O. Y. Rybina, A. M. Vaiserman // *Ageing Research Reviews.* – 2021. – Vol. 67. – P. 1568-1637.
 24. Navrotskaya, V. V. Berberine prolongs lifespan and stimulates locomotor activity of *Drosophila melanogaster* / V. V. Navrotskaya, G. Oxenkrug, L. I. Vorobyova, P. Summergrad // *Am J Plant Sci.* – 2012. – Vol. 3. – № 7A. – P. 1037-1040.
 25. Navrotskaya, V. Berberine attenuated aging-accelerating effect of high temperature in *Drosophila* model / V. Navrotskaya, G. Oxenkrug, L. Vorobyova, P. Summergrad // *Am J Plant Sci.* – 2014. – Vol. 5. – № 3. – P. 275-278.
 26. Tao, D. Trichostatin A extends the lifespan of *Drosophila melanogaster* by elevating hsp22 expression / D. Tao, J. Lu, H. Sun [et al.] // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* – 2004. – Vol. 36. – № 9. – P. 618-622.
 27. Dang, Y. Berberine ameliorates cellular senescence and extends the lifespan of mice via regulating p16 and cyclin protein expression / Y. Dang, Y. An, J. He [et al.] // *Aging Cell.* – 2020. – Vol. 19. – № 81.
 28. Calvert, S. A network pharmacology approach reveals new candidate caloric restriction mimetics in *C. elegans* / S. Calvert, R. Tacutu, S. Sharifi [et al.] // *Aging Cell.* – 2016. – Vol. 15. – № 2. – P. 256-266.
 29. Avila, A. M. Trichostatin A increases SMN expression and survival in a mouse model of spinal muscular atrophy / A. M. Avila, B. G. Burnett, A. A. Taye [et al.] // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117. – № 3. – P. 659-71.
 30. Lui, H. The Smn-independent beneficial effects of trichostatin A on an intermediate mouse model of spinal muscular atrophy / H. Liu, A. Yazdani, L. M. Murray [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 7. – P. e101225
 31. Xia, B. Transgenerational programming of longevity and reproduction by post-eclosion dietary manipulation in *Drosophila* / B. Xia, J.S. de Belle // *Aging.* – 2016. – Vol. 8. – № 5. – P. 1115-1134.
 32. Solovev, I.A. Chronobiotics KL001 and KS15 extend lifespan and modify circadian rhythms of *Drosophila melanogaster* / I.A. Solovev, M.V. Shaposhnikov, A.A. Moskalev // *Clocks Sleep.* – 2021. – Vol. 3. – № 3. – P. 429-441.
 33. Hilton, J. F. An algorithm for conducting exact Smirnov tests / J. F. Hilton, C. R. Mehta, N. R. Patel // *Computational Statistics & Data Analysis.* – 1994. – Vol. 17. – № 4. – P. 351-361.
 34. Mantel, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration / N. Mantel // *Cancer Chemotherapy Reports. Part 1.* – 1966. – Vol. 50. – № 3. – P. 163-170.
 35. Martinez, R. L. Pretest for choosing between logrank and wilcoxon tests in the two-sample problem / R. L. Martinez, D.A. Naranjo // *Metron.* – 2012. – Vol. 68. – № 2. – P. 111-125.
 36. Wang, C. Statistical methods for testing effects on “maximum lifespan” / C. Wang, Q. Li, D. Redden [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development.* – 2004. – Vol. 125. – № 9. – P. 629-632.
 37. Han, S. K. OASIS2: online application for survival analysis 2 with features for the analysis of maximal lifespan and healthspan in aging research / S. K. Han, D. Lee, H. Lee [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7. – № 35. – P. 56147-56152.
 38. Tambunan, U. S. Identification of a better *Homo sapiens* Class II HDAC inhibitor through binding energy calculations and descriptor analysis / U. S. Tambunan, E. K. Wulandari // *BMC Bioinformatics.* – 2010. – Vol. 11. – Suppl. 7(S16).
 39. Gasmi, A. Berberine: Pharmacological features in health, disease and aging / A. Gasmi, F. Asghar, S. Zafar [et al.] // *Curr Med Chem.* – 2023.
 40. Vaiserman, A. M. Cross-life stage and cross-generational effects of gamma irradiations at the egg stage on *Drosophila melanogaster* life histories / A. M. Vaiserman, N. M. Koshel, L. V. Mechova [et al.] // *Biogerontology.* – 2004. – Vol. 5. – № 5. – P. 327-37.
 41. Vaisnav, M. Genome-wide association analysis of radiation resistance in *Drosophila melanogaster* / M. Vaisnav, C. Xing, H.C. Ku [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 8. – P. e104858.
 42. Gawarammana, I. B. Medical management of paraquat ingestion / I. B. Gawarammana, N. A Buckley // *Br J Clin Pharmacol.* – 2011. – Vol. 72. – № 5. – P. 745-57.
 43. Gao, L. Toxicology of paraquat and pharmacology of the protective effect of 5-hydroxy-1-methylhydantoin on lung injury caused by paraquat based on metabolomics / L. Gao, H. Yuan, E. Xu [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 1790.
 44. Zhang, F. Low dose of trichostatin A improves radiation resistance by activating Akt/Nrf2-dependent antioxidant pathway in cancer cells / F. Zhang, C. Shao, Z. Chen [et al.] // *Radiat Res.* – 2021. – Vol. 195. – № 4. – P. 366-367.

45. Zhao, Y. Lifespan extension and elevated hsp gene expression in *Drosophila* caused by histone deacetylase inhibitors / Y. Zhao, H. Sun, J. Lu [et al.] // *J Exp Biol.* – 2005. – Vol. 208 (Pt 4). – P. 697-705.
46. Guo, Y. Trichostatin A attenuates oxidative stress-mediated myocardial injury through the FoxO3a signaling pathway / Y. Guo, Z. Li, C. Shi [et al.] // *Int J Mol Med.* – 2017. – Vol. 40. – № 4. – P. 999-1008.
47. Lee, D. Inhibitory effects of berberine on lipopolysaccharide-induced inducible nitric oxide synthase and the high-mobility group box 1 release in macrophages / D. Lee, J. Bae, Y. K. Kim [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2013. – Vol. 431. – № 3. – P. 506-11.
48. Ma, X. The pathogenesis of *Diabetes mellitus* by oxidative stress and inflammation: Its inhibition by berberine / X. Ma, Z. Chen, L. Wang [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 782.
49. Wang, S. Trichostatin A enhances radiosensitivity and radiation-induced DNA damage of esophageal cancer cells / S. Wang, M. Song, B. Zhang // *J Gastrointest Oncol.* – 2021. – Vol. 12. – № 5. – P. 1985-1995.
50. Nagarajan, D. Trichostatin A inhibits radiation-induced epithelial-to-mesenchymal transition in the alveolar epithelial cells / D. Nagarajan, L. Wang, W. Zhao, X. Han // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – № 60. – P. 101745-101759.
51. Kim, J.H. Sequence-dependent radiosensitization of histone deacetylase inhibitors trichostatin A and SK-7041 / J.H. Kim, I.H. Kim, J.H. Shin [et al.] // *Cancer Res Treat.* – 2013. – Vol. 45. – № 4. – P. 334-42.
52. Qiu, X. Evaluation of the antioxidant effects of different histone deacetylase inhibitors (HDACis) on human lens epithelial cells (HLECs) after UVB exposure / X. Qiu, X. Rong, J. Yang, Y. Lu // *BMC Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 42.
53. Peng, P. L. Synergistic tumor-killing effect of radiation and berberine combined treatment in lung cancer: the contribution of autophagic cell death / P. L. Peng, W. H. Kuo, H. C. Tseng, F. P. Chou // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol. 70. – № 2. – P. 529-542.
54. Tower, J. Heat shock proteins and *Drosophila* aging / J. Tower // *Exp Gerontol.* – 2011. – Vol. 46. – № 5. – P. 355-62.
55. Wang, M. C. JNK signaling confers tolerance to oxidative stress and extends lifespan in *Drosophila* / M. C. Wang, D. Bohmann, H. Jasper // *Dev Cell.* – 2003. – Vol. 5. – № 5. – P. 811-6.
56. La, X. Berberine-induced autophagic cell death by elevating GRP78 levels in cancer cells / X. La, L. Zhang, Z. Li [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – № 13. – P. 20909-20924.
57. Jiang, J. F. Mechanism underlying berberine's effects on HSP70/TNF α under heat stress: Correlation with the TATA boxes / J. F. Jiang, F. Lei, Z. X. Yuan [et al.] // *Chin J Nat Med.* – 2017. – Vol. 15. – № 3. – P. 178-191.
58. Jiang, J. F. Novel effect of berberine on thermoregulation in mice model induced by hot and cold environmental stimulation / J. F. Jiang, Y. G. Wang, J. Hu [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – № 1. – P. e54234.
59. Gao, L. Histone deacetylase inhibitor trichostatin A and autophagy inhibitor chloroquine synergistically exerts anti-tumor activity in H-ras transformed breast epithelial cells / L. Gao, X. Sun, Q. Zhang [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2018. – Vol. 17. – № 3. – P. 4345-4350.
60. Zhang, Y. Attenuated DNA damage repair by trichostatin A through BRCA1 suppression / Y. Zhang, T. Carr, A. Dimtchev [et al.] // *Radiat Res.* – 2007. – Vol. 168. – № 1. – P. 115-24.
61. Campanero, M. R. The histone deacetylase inhibitor trichostatin A induces GADD45 gamma expression via Oct and NF-Y binding sites / M. R. Campanero, A. Herrero, V. Calvo // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27. – № 9. – P. 1263-72.
62. Egidi, F. Modulation of chromatin conformation by the histone deacetylase inhibitor trichostatin A promotes the removal of radiation-induced lesions in ataxia telangiectasia cell lines / F. Egidi, S. Filippi, F. Manganello [et al.] // *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* – 2018. – Vol. 836(Pt A). – P. 109-116.
63. Plyusnina, E.N. Increase of *Drosophila melanogaster* lifespan due to D-GADD45 overexpression in the nervous system / E. N. Plyusnina, M. V. Shaposhnikov, A. A. Moskalev // *Biogerontology.* – 2011. – Vol. 12. – № 3. – P. 211-226.
64. Shaposhnikov, M. Lifespan and stress resistance in *Drosophila* with overexpressed DNA repair genes / M. Shaposhnikov, E. Proshkina, L. Shilova [et al.] // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 15299.
65. Koval, L. The role of DNA repair genes in radiation-induced adaptive response in *Drosophila melanogaster* is differential and conditional / L. Koval, E. Proshkina, M. Shaposhnikov, A. Moskalev // *Biogerontology.* – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 45-56.
66. Gao, L. Histone deacetylase inhibitor trichostatin A and autophagy inhibitor chloroquine synergistically exerts anti-tumor activity in H-ras transformed breast epithelial cells / L. Gao, X. Sun, Q. Zhang [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2018. – Vol. 17. – № 3. – P. 4345-4350.
67. Kovacs, T. Estradiol-induced epigenetically mediated mechanisms and regulation of gene expression / T. Kovacs, E. Szabo-Meleg, I. M. Abraham // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – № 9. – P. 3177.
68. Dai, R. Epigenetic modification of Kiss1 gene expression in the AVPV is essential for female reproductive aging / R. Dai, W. Xu, W. Chen [et al.] // *Biosci Trends.* – 2022. – Vol. 16 – № 5. – P. 346-358.
69. Roy, A. Epigenetic modifications acetylation and deacetylation play important roles in juvenile hormone action / A. Roy, S. R. Palli // *BMC Genomics.* – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 934.

Благодарность (госзадание)

Исследования выполнены в рамках государственного задания по теме «Генетические и функциональные исследования эффектов геропротекторных интервенций на модели *Drosophila melanogaster*» N 122040600022-1.

Информация об авторах:

Уляшева Наталия Сергеевна – младший научный сотрудник Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; Scopus Author ID 57221866830, <https://orcid.org/0000-0002-3326-055X> (167000, Российская Федерация, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: uliasheva.n.s@ib.komisc.ru).

Прошкина Екатерина Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; Scopus Author ID 56801009300, <https://orcid.org/0000-0003-4558-1796> (167000, Российская Федерация, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: proshkina.e.n@ib.komisc.ru).

Шапошников Михаил Вячеславович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; 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).

Москалев Алексей Александрович – доктор биологических наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией геропротекторных и радиопротекторных технологий Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (167000, Российская Федерация, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28); 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:

Natalia S. Ulyasheva – Junior Researcher, Institute of Biology FRC Komi SC UB RAS; Scopus Author ID 57221866830, <https://orcid.org/0000-0002-3326-055X> (Institute of Biology, Federal Research Centre Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 28 Kommunisticheskaya st., 167982 Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: uliasheva.n.s@ib.komisc.ru).

Ekaterina N. Proshkina – Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Institute of Biology FRC Komi SC UB RAS; Scopus Author ID 56801009300, <https://orcid.org/0000-0003-4558-1796> (Institute of Biology, Federal Research Centre Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 28 Kommunisticheskaya st., 167982 Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: proshkina.e.n@ib.komisc.ru).

Mikhail V. Shaposhnikov – Candidate of Sciences (Biology), Leading Researcher at the Institute of Biology FRC Komi SC UB RAS; Scopus Author ID: 7004704906; <https://orcid.org/0000-0002-4625-6488> (Institute of Biology, Federal Research Centre Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 28 Kommunisticheskaya st., 167982 Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: shaposhnikov@ib.komisc.ru).

Alexey A. Moskalev – Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Biology), Head of the Laboratory of Geroprotective and Radioprotective Technologies, Institute of Biology FRC Komi SC UB RAS; Scopus Author ID:7003730453; <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633> (Institute of Biology, Federal Research Centre Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 28 Kommunisticheskaya st., 167982 Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru).

Для цитирования:

Уляшева, Н. С. Исследование геропротекторных и радиопротекторных эффектов берберина и трихостатина А на модели *Drosophila melanogaster* / Н. С. Уляшева, Е. Н. Прошкина, М. В. Шапошников, А. А. Москалев // Известия Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. Серия «Экспериментальная биология и экология». – 2023. – № 6 (64). – С. 94–102.

For citation:

Ulyasheva, N. S. Issledovanie geroprotekturnykh i radioprotekturnykh effektov berberina i trihostatina A na modeli *Drosophila melanogaster* [Investigation of geroprotective and radioprotective effects of berberine and trichostatin A on the model of *Drosophila melanogaster*] / N. S. Ulyasheva, E. N. Proshkina, M. V. Shaposhnikov, A. A. Moskalev // Proceedings of the Komi Science Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. Series “Experimental Biology and Ecology”. – 2023. – № 6 (64). – P. 94–102.

Дата поступления статьи: 21.08.2023

Прошла рецензирование: 01.09.2023

Принято решение о публикации: 07.09.2023

Received: 21.08.2023

Reviewed: 01.09.2023

Accepted: 07.09.2023