

•• ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН ••
•• PHYSIOLOGY OF HUMAN AND ANIMALS ••

УДК: 575.2.084

**Аналіз стійкості до стресу у дрозозфілі при фармакологічному
порушенні метаболізму простагландинів**
О.В.Горенська, А.О.Тітова, Г.Г.Горенський

Пригнічення запальних процесів в організмі модельних об'єктів за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) може бути ефективним геропротекторним методом. Механізми дії НСПЗП у комах вивчені недостатньо. Передбачається, що вони аналогічні таким у ссавців і засновані на пригніченні циклооксигенази 2, що призводить до зниження синтезу простагландинів. Простагландини є центральними сигнальними молекулами для опосередкованого координованого клітинного імунітету комах, контролюють вихід імаго, яйцепродукцію і оогенез дрозозфілі. Вочевидь, існують сигнальні шляхи, в яких роль простагландинів ще не відображено. У роботі проаналізовано стійкість до голодування імаго лінії дикого типу *Canton-S Drosophila melanogaster* при фармакологічному пригніченні метаболізму простагландинів на різних етапах онтогенезу модельного об'єкта. В експериментах використовували НСПЗП німесулід у трьох різних концентраціях – 0,1, 0,05 і 0,025 мг/мл. Результати експериментів показали, що розвиток личинок в середовищі, яке містить німесулід, призводить до зниження стійкості до стресового фактору – голодування в середньому на 19,2% у самок і на 7,4% у самців. Знижується стійкість до голодування у групі найбільш стресостійких (10% особин з найдовшою тривалістю життя) самок при розвитку личинок в середовищі, що містить німесулід в концентраціях 0,1 і 0,05 мг/мл. Споживання імаго німесуліду в концентрації 0,025 мг/мл протягом першої доби життя підвищує стресостійкість та збільшує тривалість життя при голодуванні самок на 12,4% і самців в усіх варіантах досліду в середньому на 17,8%. В цих же експериментальних умовах зростає тривалість життя при голодуванні і найбільш стресостійких самок лінії *Canton-S*. Таким чином, фармакологічне порушення метаболізму простагландинів призводить до підвищення стійкості до голодування в тому випадку, якщо впливу німесуліду зазнають віргінні імаго протягом першої доби після вильоту, і стресостійкість знижується, якщо німесулід споживали личинки. Це, вочевидь, пов'язано з тим, що соматичні тканини імаго дрозозфілі практично повністю складаються з постмітотичних клітин, інтенсивні процеси клітинного поділу характерні для зростаючих личинок. Отримані дані свідчать про те, що дія німесуліду на постмітотичні клітини імаго сприяє переходу клітин в режим підвищеної стресостійкості, в той час як вплив на клітини личинок з підвищеною мітотичною активністю призводить до зниження стресостійкості імаго.

Ключові слова: *дрозозфіла, німесулід, стійкість до голодування, тривалість життя.*

**Analysis of drosophila stress resistance at pharmacological inhibition of
prostaglandins metabolism**
O.V.Gorenskaya, A.O.Titova, H.H.Horenskyi

Inhibition of inflammatory processes in the model organisms using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can be an effective geroprotective method. The mechanisms of NSAIDs action in insects have not been studied enough. It is assumed that they are similar to those in mammals and are based on the inhibition of cyclooxygenase 2, which leads to a decrease in the synthesis of prostaglandins. Prostaglandins are central signaling molecules for mediated coordinated cellular immunity of insects and control the imago eclosion, egg production and oogenesis of *Drosophila*. Obviously, signaling pathways exist where the role of prostaglandins has not yet been shown. In our work, the resistance to starvation of *Drosophila melanogaster* of wild type stock *Canton-S* under pharmacological inhibition of prostaglandin metabolism at different stages of ontogenesis was analyzed. In the experiments, nimesulide was used in three different concentrations – 0.1, 0.05, and 0.025 mg/ml. The results of the experiments have shown, that the development of larvae in the medium containing NSAID nimesulide leads to a decrease in resistance to stress factor – starvation on average by 19.2% in females and by 7.4% in males. Resistance to starvation of the most stress-resistant (10% of individuals with the longest life span) females decreases during the development of larvae in the medium containing nimesulide in concentrations 0.1 and 0.05 mg/ml. The consumption of nimesulide by imago at a concentration of 0.025 mg/ml during the first days of life increases stress resistance and life span at starvation in females by 12.4% and in males in all variants of the experiment on average by 17.8%. Under

the same experimental conditions, life span during starvation increased in the most stress-resistant females *Canton-S*. Thus, pharmacological inhibition of prostaglandin metabolism leads to an increase of resistance to starvation if virgin adults are exposed to nimesulide during the first day after eclosion, and stress resistance decreases if nimesulide is consumed by larvae. This is obviously, due to that somatic tissues of the adult flies are almost entirely composed of postmitotic cells, while intensive processes of cell division are characteristic of growing larvae. The data obtained indicate that the action of nimesulide on postmitotic imago cells promotes transition of cells to increased stress tolerance, while the impact on actively dividing cells of larvae leads to a decrease in the resistance of the adults.

Key words: *drosophila*, *nimesulide*, *resistance to starvation*, *lifespan*.

Анализ стрессоустойчивости дрозофилы при фармакологическом нарушении метаболизма простагландинов

О.В.Горенская, А.А.Титова, Г.Г.Горенский

Ингибирование воспалительных процессов в организме модельных объектов с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП) может быть эффективным геропротекторным методом. Механизмы действия НСПВП у насекомых изучены недостаточно. Предполагается, что они аналогичны таковым у млекопитающих и основаны на ингибировании циклооксигеназы 2, что приводит к снижению синтеза простагландинов. Простагландины являются центральными сигнальными молекулами для опосредованного координированного клеточного иммунитета насекомых, контролируют выход имаго, яйцепродукцию и оогенез дрозофилы. Очевидно, что существуют сигнальные пути, где роль простагландинов еще не показана. В нашей работе проанализирована устойчивость к голоданию имаго линии дикого типа *Canton-S Drosophila melanogaster* при фармакологическом ингибировании метаболизма простагландинов на разных этапах онтогенеза модельного объекта. В экспериментах использовали нимесулид в трех различных концентрациях – 0,1, 0,05 и 0,025 мг/мл. Результаты экспериментов показали, что развитие личинок в среде, содержащей НСПВП нимесулид, приводит к снижению устойчивости к стрессовому фактору – голоданию в среднем на 19,2% у самок и на 7,4% у самцов. Снижается устойчивость к голоданию наиболее стрессоустойчивых (10% особей с наибольшей длительностью жизни) самок при развитии личинок в среде, содержащей нимесулид в концентрациях 0,1 и 0,05 мг/мл. Потребление имаго дрозофилы нимесулида в концентрации 0,025 мг/мл на протяжении первых суток жизни повышает стрессоустойчивость и увеличивает продолжительность жизни при голодании самок на 12,4% и самцов во всех вариантах эксперимента в среднем на 17,8%. В этих же экспериментальных условиях возрастает длительность жизни при голодании и наиболее стрессоустойчивых самок линии *Canton-S*. Таким образом, фармакологическое ингибирование метаболизма простагландинов приводит к повышению устойчивости к голоданию в том случае, если действию нимесулида подвергаются виргинные имаго на протяжении первых суток после вылета, и стрессоустойчивость снижается, если нимесулид потребляли личинки. Это, очевидно, связано с тем, что соматические ткани имаго дрозофилы практически полностью состоят из постмитотических клеток, интенсивные процессы клеточного деления характерны для растущих личинок. Полученные данные свидетельствуют о том, что действие нимесулида на постмитотические клетки имаго способствует переходу клеток в режим повышенной стрессоустойчивости, в то время как влияние на клетки личинок с повышенной митотической активностью приводит к снижению стрессоустойчивости имаго.

Ключевые слова: *дрозофила*, *нимесулид*, *устойчивость к голоданию*, *длительность жизни*.

Введение

Важнейшей демографической тенденцией современности почти во всех странах является старение населения, ведущее к повышению доли пожилых людей. Такой демографический сдвиг в сторону старения населения обуславливает поиск фармакологических препаратов, способных увеличить длительность жизни. Однако, по мнению многих авторов (Рощупкин, 2013), увеличение абсолютной продолжительности жизни должно сопровождаться и улучшением ее качества. Поэтому исследуемые фармакологические препараты должны обладать как противовозрастным (anti-aging) эффектом, т.е. способностью обратить вспять возрастные процессы, так и геропротекторным, направленным на предотвращение преждевременного старения и/или замедляющим и отсрочивающим старение (Anisimov, 2012). В первую очередь это связано со способностью организмов адаптироваться к стрессовым воздействиям, поскольку старый организм от молодого отличается пониженной способностью адаптироваться к изменениям внешней среды (Фролькис, 1988). Это обуславливает необходимость анализа всего комплекса адаптивно важных

признаков у організмів при дії факторів хімічної (фармакологічної) природи, способних збільшити тривалість життя.

Згідно бази даних Geroprotectors, відомо більше 200 фармакологічних препаратів, способних продовжити життя модельним організмам (Moskalev et al., 2015). В частині, протivoвозрастним ефектом володіють нестероїдні протivoвоспалительні препарати (НСПВП). Це пов'язано з тим, що більшість вікових патологій і процесів старіння пов'язані з хронічним запаленням (Franceschi, Campisi, 2014). Відповідно, інгібування цього процесу з допомогою протivoвоспалительних препаратів може бути ефективним геропротекторним методом (Danilov et al., 2015). Показано, що ібупрофен продовжує реплікативну тривалість життя *Saccharomyces cerevisiae* за рахунок зменшення споживання триптофану, викликає зменшення розміру клітин і збільшення тривалості періоду G1 клітинного циклу (He et al., 2014). Додавання в корм мишей НСПВП призводить до збільшення тривалості їх життя (Strong, 2008), зниженню темпів розвитку нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера і хвороба Гентінгтона (Choi et al., 2013). В експериментах з пересаджуваними лініями клітин людини НСПВП викликають протivoопухольовий ефект і стимулюють апоптоз (Poole et al., 2004).

В експериментах на *Drosophila melanogaster* ібупрофен охарактеризовано як геропротектор: самки, які його вживали в середньому віці (30–40 днів), мали більшу тривалість життя порівняно з контролем (Proshkina et al., 2016). В цій же роботі показано і генопротекторний ефект ібупрофену, обумовлюваний кращою виживаністю мух при дії ультрафіолетового випромінювання в дозі 1000 Гр. Ефекти нестероїдних протivoвоспалительних препаратів залежать від дози (Danilov et al., 2015). Так, споживання дорослими імаго *Drosophila melanogaster* НСПВП в низьких концентраціях призвело до збільшення показателя тривалості життя при різкому зниженні плодовитості і локомоторної активності (Proshkina et al., 2016).

Механізми дії нестероїдних протivoвоспалительних препаратів у комах вивчені недостатньо. Припускається, що вони аналогічні таким у ссавців і ґрунтуються на інгібуванні циклооксигенази 2, що призводить до зниження синтезу простагландинів. Крім того, показано, що НСПВП володіють антиоксидантною активністю (Vanaja et al., 2013). Але спектр їх активності може бути ширше (Danilov et al., 2015), оскільки роль простагландинів у багатьох сигнальних каскадах ще не вивчена. Мало численні дані в літературі про вплив НСПВП на адаптивно важливі ознаки у дрозофіли, зокрема на стійкість до абіотических стресових факторів, особливо при дії фармакологічних засобів на різних етапах онтогенезу модельного об'єкта.

Таким чином, метою даної роботи було дослідження стійкості до голодування при фармакологічному інгібуванні метаболізму простагландинів на різних етапах онтогенезу дрозофіли.

Методика

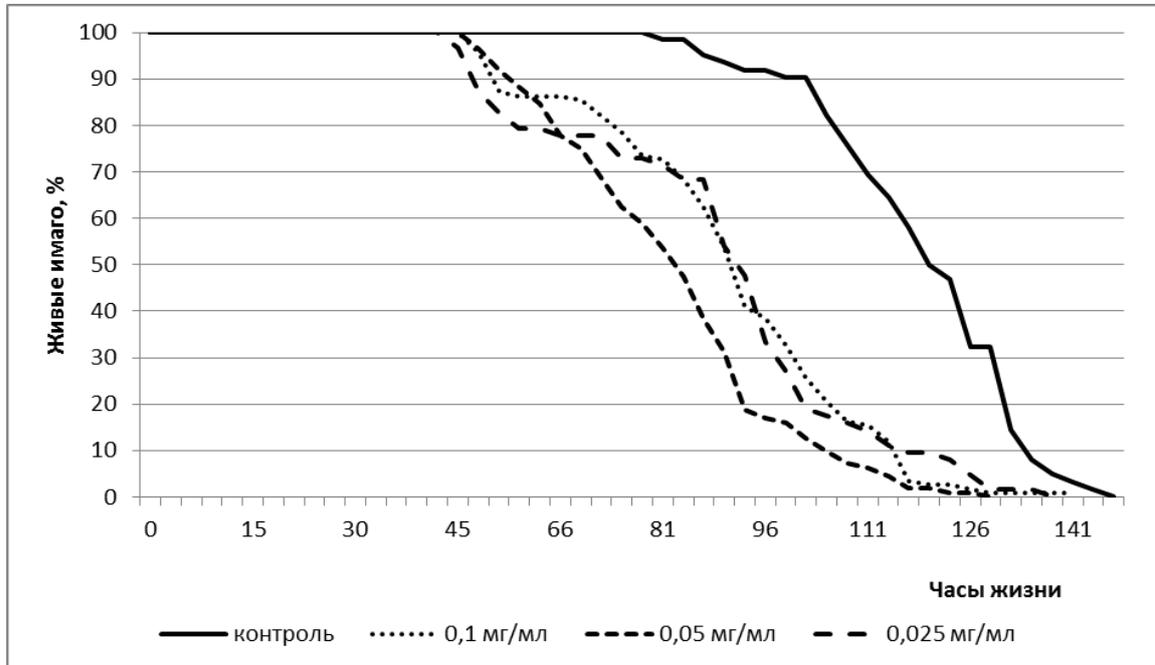
В роботі використовувалась лінія дикої типу *Canton-Special Drosophila melanogaster* з колекції кафедри генетики і цитології Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. В експериментах використовували нестероїдний протivoвоспалительний препарат «Нимід», діючою речовиною якого є нимесулід. Досліджувалась стійкість до голодування імаго дрозофіли при дії нимесуліду в концентраціях 0,1 мг/мл, 0,05 мг/мл і 0,025 мг/мл на різних етапах онтогенезу дрозофіли – на стадії личинки і на стадії імаго. В першому випадку личинки розвивались на стандартній середі і на середі, що містить нимесулід. В другому варіанті експерименту нимесулід вживали виринні імаго протягом перших 24 годин життя.

Для дослідження показателя тривалості життя при голодуванні відбирали виринні імаго, розділяючи їх за статтю. Мухи мали доступ тільки до води. Підрахунок померлих імаго проводився кожні три години. В кожному варіанті експерименту досліджували 100–120 особин кожного статі.

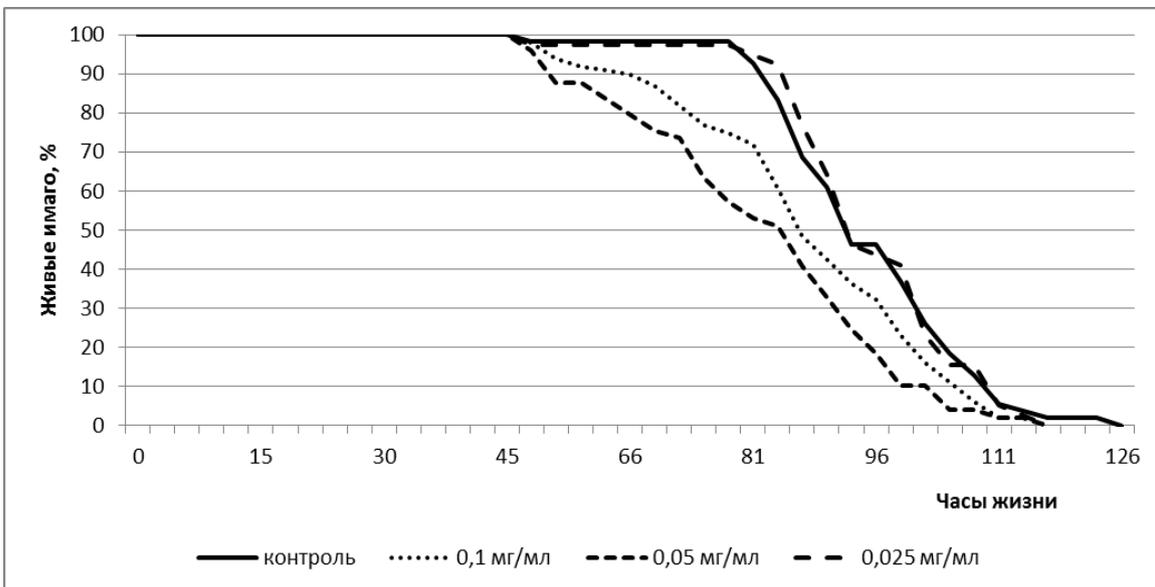
Строїли криві виживання особин. Функції дожиття оцінювали за допомогою процедури Каплана-Мейера. При порівнянні функцій дожиття використовували логранговий критерій (log-rank test) (Гланц, 1998). Вероятність відмінностей за показателем максимальної тривалості життя оцінювали за допомогою методу Ванг-Аллісона. Перевірку нульових гіпотез проводили з урахуванням поправки Бонферроні.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований по анализу устойчивости к голоданию имаго линии дикого типа *Canton-S Drosophila melanogaster* при развитии личинок в среде, содержащей нестероидный противовоспалительный препарат нимесулид в концентрациях 0,1, 0,05 и 0,025 мг/мл, показаны на рис. 1.



А



Б

Рис. 1. Длительность жизни при голодании у самок (А) и самцов (Б) дрозофилы линии дикого типа *C-S* при развитии личинок в среде, содержащей нимесулид

Результаты исследования показали, что развитие личинок в среде, содержащей нимесулид, приводит к снижению показателя средней продолжительности жизни при голодании по сравнению с контрольными значениями у самок во всех вариантах эксперимента, у самцов только при

действию вещества в концентрациях 0,05 и 0,025 мг/мл. Снижение составляет для самок 16,2% ($p=0,0000$) при развитии личинок в среде, содержащей нимесулид в концентрации 0,1 мг/мл; 23,5% ($p=0,0000$) в случае концентрации препарата 0,05 мг/мл и 18,0% ($p=0,0001$) для концентрации 0,025 мг/мл. У самцов действие препарата не так ярко выражено и составляет 8,1% ($p=0,0473$) при развитии личинок в среде с концентрацией нимесулида 0,1 мг/мл и 14,0% ($p=0,0010$) в случае концентрации препарата 0,05 мг/мл.

Анализ длительности жизни при голодании последних 10% долгоживущих особей показал, что действие препарата в концентрациях 0,1 и 0,05 мг/мл снижает продолжительность жизни при голодании ($p=0,0060$ и $p=0,0003$ соответственно) наиболее стрессоустойчивой части популяции самок и не оказывает влияния на самцов во всех исследуемых концентрациях.

Таким образом, развитие личинок в среде, содержащей НСПВП нимесулид, приводит к снижению устойчивости к стрессовому фактору – голоданию в среднем на 19,2% у самок и на 7,4% у самцов. Снижается устойчивость к голоданию наиболее стрессоустойчивых самок при развитии личинок в среде, содержащей нимесулид в концентрациях 0,1 и 0,05 мг/мл.

Результаты проведенных исследований по влиянию фармакологического нестероидного противовоспалительного препарата нимесулида на имаго в концентрациях 0,1, 0,05 и 0,025 мг/мл на показатель длительности жизни при голодании имаго линии дикого типа *Canton-S Drosophila melanogaster* показаны на рис. 2.

Результаты работы показали, что показатель средней продолжительности жизни при голодании увеличился у самок только при потреблении минимальной концентрации действующего вещества, на 12,4% ($p=0,0000$). У самцов все исследуемые концентрации оказали стрессопротекторный эффект. При этом длительность жизни при голодании возросла на 23,2% при действии нимесулида в концентрации 0,5 мг/мл, на 13,1% (действие концентрации 0,025 мг/мл) и на 17,0% (самцы потребляли нимесулид в концентрации 0,025 мг/мл).

Анализ длительности жизни при голодании последних 10% долгоживущих особей показал, что действие препарата в концентрации 0,025 мг/мл увеличивает продолжительность жизни при голодании у самок ($p=0,0084$). Что касается самцов, повышение стрессоустойчивости у последних 10% долгоживущих особей показано во всех вариантах эксперимента.

Таким образом, потребление имаго дрозофилы нимесулида приводит к повышению стрессоустойчивости и увеличению продолжительности жизни при голодании на 12,4% у самок в концентрации действующего вещества 0,025 г/мл и у самцов во всех вариантах эксперимента в среднем на 17,8%.

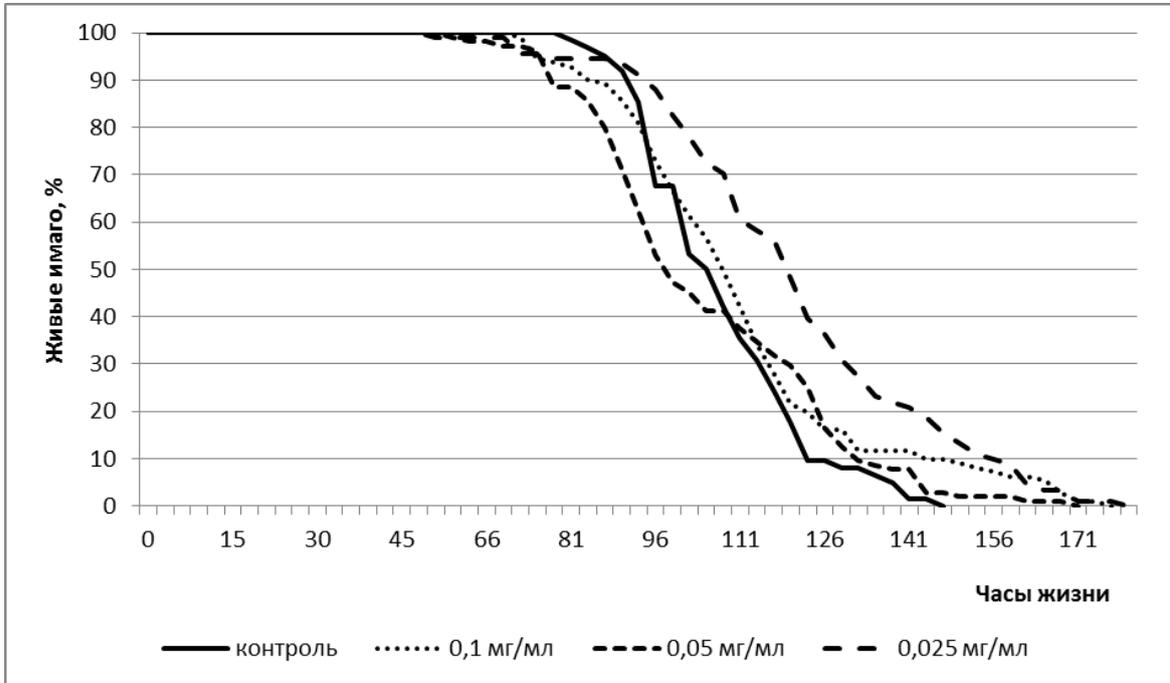
Возрастает длительность жизни при голодании наиболее стрессоустойчивых самок при потреблении нимесулида в концентрации 0,025 г/мл и самцов во всех вариантах эксперимента.

Согласно современным представлениям, приспособленность особей дрозофилы к стрессовым условиям, в том числе к выживанию имаго в условиях голодания, определяется эффективностью метаболических процессов (Simon, 2003) и является важной адаптивной характеристикой природных популяций этого вида. В естественных условиях способность переживать неблагоприятные периоды, связанные с нехваткой или полным отсутствием питания, имеет большое значение для выживания и репродуктивного успеха особей (Prasad et al., 2003; Service, 1989). Выживание особей в таких условиях достигается благодаря согласованному взаимодействию генов, основанному на взаимосвязанной регуляции их экспрессии (Zwaan, 1991). Так, установлена разница по уровню экспрессии 715 генов самок и самцов *D. melanogaster* при голодании в ответ на стресс (Harbison et al., 2005).

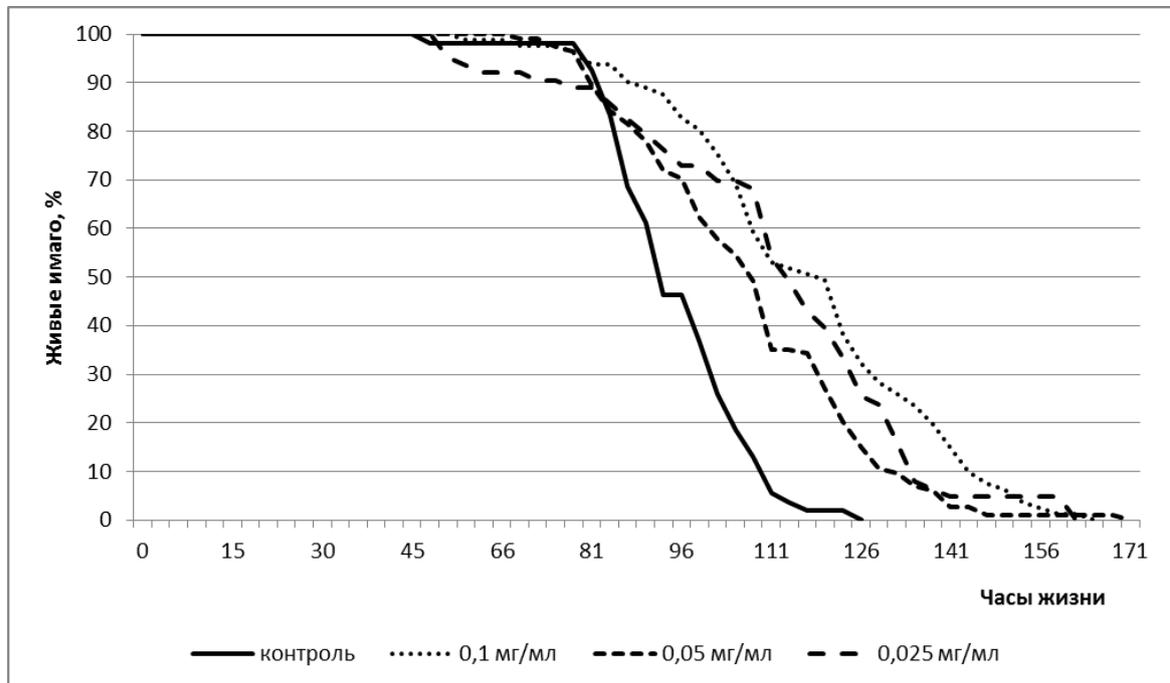
Устойчивость к голоданию у дрозофилы контролируется инсулиновой системой регуляции (Mattson, 2006). Ингибирование инсулин/IGF-1 (insulin-like growth factor-1) сигнального пути приводит к повышению стрессоустойчивости (Ching et al., 2011; Danilov et al., 2015). При этом происходит активация транскрипционного фактора FOXO, который способствует переходу клетки из режима роста в режим повышенной стрессоустойчивости. FOXO является основным регулятором устойчивости к окислительному, тепловому и другим видам стресса (Kenyon, 2010).

Источником инсулиноподобных пептидов у дрозофилы являются дрожжи. Инсулиноподобные пептиды необходимы дрозофиле для синтеза вторичных гормонов – ювенильного и экдистероидов, а также дофамина и октопамина, которые играют роль в адаптации индивидуумов к неблагоприятным условиям путем контроля энергетического метаболизма насекомых (Rauschenbach et al., 2005). Снижение титра 20-OH-экдизона ведет к повышению

устойчивости к различным стрессовым воздействиям. Например, у *Drosophila melanogaster* при гетерозиготности по мутации экдиозового рецептора (EcR) увеличивается длительность жизни и устойчивость к стрессам у имаго (Simon, 2003). Эффект увеличения стрессоустойчивости показан и для самок мутантной линии DTS-3, у которых титр экдиозона снижен на 50%.



А



Б

Рис. 2. Длительность жизни при голодании у имаго самок (А) и самцов (Б) дрозофилы линии дикого типа C-S при потреблении НСПВП нимесулида имаго в концентрациях 0,1, 0,05 и 0,025 мг/мл

Половой диморфизм в ответ на действие нимесулида, показанный в данной работе, можно объяснить тем фактом, что выживаемость *Drosophila* в условиях голодания зависит от количества углеводов и жиров в составе их тканей (Marron et al., 2003). Различия по показателю средней продолжительности жизни у самок и самцов был показан для нескольких видов *Drosophila*: длительность жизни выше у самок, тело которых содержит большее количество углеводов и жиров по сравнению с телом самцов (Marron et al., 2003; Bharathi et al., 2003). Однако самцы способны использовать имеющиеся энергетические запасы более эффективно, чем самки, так как отношение длительности жизни при голодании (часы) к массе липидов в тканях тела (мг) у них выше, чем у самок (Bharathi et al., 2003).

В работе (Danilov et al., 2015) показано, что потребление имаго *Drosophila melanogaster* 10 нестероидных противовоспалительных препаратов (СAУ10404, аспирин, АPHS, SC-560, NS-398, SC-58125, валериолсалицилат, транс-ресвератрол, вальдекоксиб, лифофелон) приводило к увеличению продолжительности жизни, задерживало зависимое от возраста снижение локомоторной активности и повышало устойчивость к стрессу. Влияние препаратов, вызывающих увеличение продолжительности жизни, сопровождалось уменьшением плодовитости особей. В зависимости от концентрации НСПВП демонстрировали как анти-, так и прооксидантные свойства в тканях дрозозфілі. Увеличение продолжительности жизни при действии препаратов АPHS, SC-58125, валериолсалицилата, транс-ресвератрола, вальдекоксиба и ликофелона было более выражено у самцов, вальдекоксиба и аспирина – у самок.

Механизм действия НСПВП у насекомых основан на ингибировании фермента циклооксигеназы 2, аналогичного ферменту млекопитающих, который кодируется геном *Pxt* (*Peroxinectin-like*) у *D. melanogaster* (Tootle, Spradling, 2008). Ингибирование циклооксигеназы 2 влечет за собой снижение синтеза простагландинов. Простагландины являются центральными сигнальными молекулами для опосредованного координированного клеточного иммунитета насекомых (Ahmed et al., 2018; David et al., 2012), участвуют в терморегуляции, контролируют выход имаго, яйцепродукцию и оогенез дрозозфілі (David et al., 2012; Tootle, Spradling, 2008). Однако до сих пор роль простагландинов у насекомых изучена недостаточно.

В нашей работе показано, что фармакологическое ингибирование циклооксигеназы у дрозозфілі, ведущее к снижению синтеза простагландинов, приводит к повышению устойчивости к голоданию в том случае, если действию нимесулида подвергаются виргинные имаго на протяжении первых суток после вылета, и стрессоустойчивость снижается, если нимесулид потребляли личинки. Это, очевидно, связано с тем, что соматические ткани имаго дрозозфілі практически полностью состоят из постмитотических клеток. Клеточное деление у них происходит в следовых количествах лишь в нескольких тканях, в частности в эпителии кишечника и репродуктивных органах. Интенсивные процессы клеточного деления характерны для растущих личинок. Полученные данные свидетельствуют о том, что действие нимесулида на постмитотические клетки имаго способствует переходу клеток в режим повышенной стрессоустойчивости, в то время как влияние на активно делящиеся клетки личинок приводит к снижению стрессоустойчивости имаго. Очевидно, полученные в работе эффекты опосредованы изменениями в гуморальной системе насекомых, что свидетельствует о связи основных гормонов развития с метаболизмом простагландинов.

Список литературы / References

- Гланц С. Медико-биологическая статистика. – Москва: Практика, 1998. – С. 386–394. /Glantz S. Primer of biostatistics. – Moscow: Praktika, 1998. – P. 386–394./
- Рощупкин А.А. Некоторые критерии фармакологической геропротекции // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т.8, №4. – С. 32–35. /Roshchupkin A.A. Some criteria of pharmacological geroprotection // Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine. – 2013. – Vol.8, no. 4. – P. 32–35./
- Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. – Ленинград: Наука, 1988. – 239с. /Frolkis V.V. Aging and increase of life span. – Leningrad: Nauka, 1988. – 239p./
- Ahmed S., Stanley D., Kim Y. An insect prostaglandin E2 synthase acts in immunity and reproduction // Front. Physiol. – 2018. – Vol.4 (9). – Article 1231.
- Anisimov V.N. Rodent models for the preclinical evaluation of drugs suitable for pharmacological intervention in aging // Expert Opin. Drug Discov. – 2012. – Vol.7 (1). – P. 85–95.
- Bharathi S.N., Prasad N.G., Shakarad M. et al. Variation in adult life history and stress resistance across five species of *Drosophila* // J. Genet. – 2003. – Vol.82, no. 3. – P. 191–205.

- Ching T.T., Chiang W.C., Chen C.S. et al. Celecoxib extends *C. elegans* lifespan via inhibition of insulin-like signaling but not cyclooxygenase-2 activity // *Aging Cell*. – 2011. – Vol.10, no. 3. – P. 506–519.
- Choi S.H., Aid S., Caracciolo L. et al. Cyclooxygenase-1 inhibition reduces amyloid pathology and improves memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease // *J. Neurochem*. – 2013. – Vol.124. – P. 59–68.
- Danilov A., Shaposhnikov M., Shevchenko O. et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on *Drosophila melanogaster* longevity // *Oncotarget*. – 2015. – Vol.6. – P. 19428–19444.
- David S., Haas E., Miller J. Eicosanoids: Exploiting Insect Immunity to Improve Biological Control Programs // *Insects*. – 2012. – Vol.3 (2). – P. 492–510.
- Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. – 2014. – Vol.69 (1). – S4–S9.
- Harbison S.T., Chang S., Kamdar K.P. et al. Quantitative genomics of starvation stress resistance in *Drosophila* // *Genome Biol*. – 2005. – Vol.6. – P. 30–36.
- He C., Tsuchiyama S.K., Nguyen Q.T. et al. Enhanced longevity by ibuprofen, conserved in multiple species, occurs in yeast through inhibition of tryptophan import // *PLoS Genet*. – 2014. – Vol.10. – e1004860.
- Kenyon C. A pathway that links reproductive status to lifespan in *Caenorhabditis elegans* // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. – 2010. – Vol.1204. – P. 156–162.
- Marron M.T., Markow T.A., Kain K.J. et al. Effects of starvation and desiccation on energy metabolism in desert and mesic *Drosophila* // *J. Insect Physiol*. – 2003. – Vol.49, no. 3. – P. 261–270.
- Mattson C. Age, cell and adaptability // *Aging Cell*. – 2006. – Vol.6. – P. 112–134.
- Moskalev A., Chernyagina E., de Magalhães J.P. et al. Geroprotectors.org: a new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease // *Aging (Albany NY)*. – 2015. – Vol. 7 (9). – P. 616–628.
- Poole J.C., Thain A., Perkins N.D. et al. Induction of transcription by p21Waf1/Cip1/Sdi1: role of NFkappaB and effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Cell Cycle*. – 2004. – Vol.3. – P. 931–940.
- Prasad N.G., Dey S., Shakarad M., Amitabh J. The evolution of population stability as a by-product of life-history evolution // *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. – 2003. – Vol.270. – P. 84–86.
- Proshkina E., Lashmanova E., Dobrovolskaya E. et al. Geroprotective and radioprotective activity of quercetin, (-)-epicatechin, and ibuprofen in *Drosophila melanogaster* // *Front. Pharmacol*. – 2016. – Vol.7. – Article 505.
- Rauschenbach I.Y., Shumnaya L.V., Khlebodarova T.M. et al. Role of phenol oxidases and tyrosine hydroxylase in control of dopamine content in *Drosophila virilis* under normal conditions and heat stress // *J. Insect Physiol*. – 2005. – Vol.41. – P. 279–286.
- Service P. The effect of mating status on life-span, egg laying, and starvation resistance in *Drosophila melanogaster* in relation to selection on longevity // *J. Insect. Physiol*. – 1989. – Vol.35. – P. 447–452.
- Simon A. Steroid control of longevity in *Drosophila melanogaster* // *Science*. – 2003. – Vol.299. – P. 1407–1410.
- Strong R. Nordihydroguaiaretic acid and aspirin increase lifespan of genetically heterogeneous male mice // *Aging Cell*. – 2008. – Vol.7. – P. 641–650.
- Tootle T.L., Spradling A.C. *Drosophila Pxt*: a cyclooxygenase-like facilitator of follicle maturation // *Development (Cambridge, England)*. – 2008. – Vol.135 (5). – P. 839–847.
- Vanaja K., Wahl M.A., Bukarica L. et al. Liposomes as carriers of the lipid soluble antioxidant resveratrol: evaluation of amelioration of oxidative stress by additional antioxidant vitamin // *Life Sci*. – 2013. – Vol.93, no. 24. – P. 917–923.
- Zwaan B. Starvation resistance and longevity in *Drosophila melanogaster* in relation to pre-adult breeding conditions // *Heredity*. – 1991. – Vol.66. – P. 29–39.

Представлено: Т.О.Єлецька / Presented by: T.O.Yeletska

Рецензент: Ю.Г.Шкорбатов / Reviewer: Y.G.Shkorbatov

Подано до редакції / Received: 10.04.2019

About the authors: O.V.Gorenskaya – V.N.Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022, olgavg2014@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0028-2522>

A.O.Titova – V.N.Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022, titova2517@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6612-1022>

H.H.Horenskyi – V.N.Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022, gorenskiyg@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-0035-2239>

Про авторів: О.В.Горенська – Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна, пл. Свободи, 4, Харків, Україна, 61022, olgavg2014@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0028-2522>

А.О.Тітова – Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна, пл. Свободи, 4, Харків, 61022, titova2517@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6612-1022>

Г.Г.Горенський – Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна, пл. Свободи, 4, Харків, Україна, 61022, gorenskiyg@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-0035-2239>

Об авторах: О.В.Горенская – Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, пл. Свободы, 4, Харьков, Украина, 61022, olgavg2014@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0028-2522>

А.А.Титова – Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, пл. Свободы, 4, Харьков, Украина, 61022, titova2517@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6612-1022>

Г.Г.Горенский – Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, пл. Свободы, 4, Харьков, Украина, 61022, gorenskiyg@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-0035-2239>