

УДК: 577.112.386+546:223.2:636.082.454:612.391.595.772

Вплив сірковмісних сполук на стресостійкість *Drosophila melanogaster* О.Г.Чака, Р.В.Янко, С.Л.Сафонов, І.І.Коломієць, М.І.Левашов

Вивчали стійкість імаго *D. melanogaster* лінії Oregon-R, які розвивались на поживному середовищі, що містило метіонін у концентрації 1 мг/мл або тіосульфат натрію у концентрації 0,05 моль/л або 0,1 моль/л, до термічного та аліментарного стресів. Також досліджували вплив додавання цих речовин до поживного середовища на плодючість та смертність на стадії лялечки *D. melanogaster*. Проведені дослідження показали підвищення стійкості особин, які розвивались на середовищі з додаванням метіоніну, до термостресу. Відсоток особин, які витримали термотестування, збільшився на 35,5%. Збільшився також час виживання особин в умовах аліментарної депривації: у цій групі середня тривалість життя зросла на 3,7 год., максимальна – на 7,5 год. При розведенні на середовищі з додаванням метіоніну спостерігали збільшення плодючості в лінії: кількість лялечок, отриманих від однієї самки, була більше, ніж у контролі, на 44%. Серед особин цієї групи зменшилась (втричі) смертність на стадії лялечки. У дослідній групі, яка розвивалась на середовищі з додаванням 0,05 моль/л тіосульфату натрію, стійкість до термостресу збільшилась. Кількість особин, які вижили після термотесту, була на 10% більше, ніж у контролі. Резистентність до аліментарної депривації, навпаки, зменшилась. Середня тривалість життя була на 3,2 год. менше, ніж у контролі, а максимальна – на 5,4 год. менше. Для особин, яких утримували на середовищі з вмістом тіосульфату натрію в концентрації 0,1 моль/л, характерна знижена стійкість до термічного стресу. Відсоток особин, що витримали термотест, був удвічі меншим. В цій групі збільшилась середня (на 3,4 год.) та максимальна (на 5,5 год.) тривалість життя при аліментарній депривації. Плодючість в дослідній групі, яка розвивалась на середовищі з вмістом тіосульфату натрію у концентрації 0,05 моль/л, збільшилась на 48%, а на середовищі з вмістом тіосульфату натрію у концентрації 0,1 моль/л, навпаки, мала чітку тенденцію до зменшення на 33%. Смертність на стадії лялечки в обох групах, при споживанні личинками тіосульфату натрію, зменшилася на 28% та 35% відповідно. Таким чином, споживання личинками *D. melanogaster* лінії Oregon-R метіоніну (1 мг/мл) супроводжується підвищенням стресостійкості та плодючості лінії. Характер впливу тіосульфату натрію на досліджувані показники пристосованості дрозофіл залежить від його концентрації в поживному середовищі.

Ключові слова: *Drosophila melanogaster*; метіонін; тіосульфат натрію; термострес; аліментарна депривація; плодючість.

The effect of sulfur-containing compounds on stress resistance of *Drosophila melanogaster* O.G.Chaka, R.V.Yanko, S.L.Safonov, I.I.Kolomiets, M.I.Levashov

We have studied the resistance of *D. melanogaster* imago, Oregon-R stock, reared on the culture medium, supplied either with methionine (1 mg/ml), or with sodium thiosulphate (0.05 mol/l or 0.1 mol/l), to heat (thermal) and alimentary stress. Also we have analyzed the effect of these substances addition to the medium on fertility and pupa lethality of *D. melanogaster*. A significant increase of resistance to heat stress was shown in flies reared on the culture medium supplied with methionine. Percent of individuals survived after heat stress increased by 35.5%. Imago survival, in the conditions of alimentary deprivation, increased; in this group average life span increased for 3.7 hours, maximal – for 7.5 hours. Fertility of drosophila reared on the medium with addition of methionine increased; number of pupas obtained from one female was more, than in control by 44%. Pupa lethality in this group decreased in three times. Resistance to heat stress of flies reared on the medium with addition of sodium thiosulphate (0.05 mol/l) increased. Number of individuals survived after heat stress was more, than in control by 10%. However, resistance to alimentary deprivation decreased. Their average life span was less for 3.2 hour, than in the control group, and maximal life span was less for 5.4 hour. Resistance to heat stress of flies reared on the medium supplemented with 0.1 mol/l sodium thiosulphate decreased. Percent of individuals survived after heat stress was twice less. Average life span and maximal life span in the conditions of alimentary deprivation increased by 3.4 hours and by 5.5 hours respectively. Fertility of flies developed in the medium with sodium thiosulfate (0.05 mol/l) supplement increased by 48 %, while same index for those consumed sodium thiosulfate 0.1 mol/l had a clear tendency to reduction by 33%. Pupa lethality in both groups consumed sodium thiosulphate (0.05 mol/l and 0.1 mol/l) decreased by 28% and 35% respectively. Thus, methionine consumption by larvae of *D. melanogaster* promotes resistance to stress and fertility of Oregon-R stock. The effect of sodium thiosulphate on drosophila fitness indexes studied depends on its concentration in the culture medium.

Key words: *Drosophila melanogaster*; methionine; sodium thiosulfate; heat stress; alimentary deprivation; fertility.

Влияние серосодержащих соединений на устойчивость к стрессу
Drosophila melanogaster

Е.Г. Чака, Р.В. Янко, С.Л. Сафонов, И.И. Коломиец, М.И. Левашов

Изучали устойчивость имаго *D. melanogaster* линии Oregon-R, которые развивались на питательной среде, содержащей метионин в концентрации 1 мг/мл или тиосульфат натрия в концентрации 0,05 моль/л или 0,1 моль/л, к термическому и алиментарному стрессам. Также оценивали влияние добавления этих веществ в питательную среду на плодовитость и смертность на стадии куколки *D. melanogaster*. Проведенные исследования показали повышение устойчивости особей, которые развивались на среде с добавлением метионина, к термострессу. Доля особей, которые выдержали термотест, увеличилась на 35,5%. Увеличилось время выживания имаго в условиях алиментарной депривации. В этой группе особей средняя продолжительность жизни увеличилась на 3,7 часов, максимальная – на 7,5 часов. При разведении на среде с добавлением метионина наблюдали увеличение плодовитости линии: количество куколок, полученных от одной самки, было больше, чем в контроле, на 44%. Среди особей этой группы уменьшилась (втрое) смертность на стадии куколки. У особей, которые развивались на среде с добавлением 0,05 моль/л тиосульфата натрия, устойчивость к термострессу увеличилась. Количество особей, которые выжили после термотеста, было на 10% больше, чем в контроле. Устойчивость к алиментарной депривации, напротив, уменьшилась. Средняя продолжительность жизни была на 3,2 часа меньше, чем у представителей контрольной группы, а максимальная – на 5,4 часа меньше. В группе, которую содержали на среде с тиосульфатом натрия в концентрации 0,1 моль/л, уменьшилась устойчивость особей к термическому стрессу. Доля особей, которые выдержали термотест, была вдвое меньше. При этом для этой группы характерно увеличение средней (на 3,4 часа) и максимальной (на 5,5 часов) продолжительности жизни особей при алиментарной депривации. Плодовитость в группе, которая развивалась на среде с тиосульфатом натрия в концентрации 0,05 моль/л, увеличилась на 48%, а при развитии на среде с тиосульфатом натрия в концентрации 0,1 моль/л, напротив, имела четкую тенденцию к уменьшению на 33%. Смертность на стадии куколки в обеих группах особей, личинки в которых употребляли тиосульфат натрия, уменьшилась на 28 и 35% соответственно. Таким образом, употребление личинками *D. melanogaster* линии Oregon-R метионина (1 мг/мл) повышает стрессоустойчивость и плодовитость линии. Влияние тиосульфата натрия на исследуемые показатели приспособленности дрозофил зависит от его концентрации в питательной среде.

Ключевые слова: *Drosophila melanogaster*; метионин; тиосульфат натрия; термостресс; алиментарная депривация; плодовитость.

Вступ

У багатьох дослідженнях було показано, що незамінна амінокислота метіонін може підвищувати стресостійкість організмів. У експериментах на культурі клітин *Saccharomyces cerevisiae* спостерігали зміну активності пентозофосфатного шляху окиснення, підвищення рівня метаболітів пентозофосфатного окиснення, НАДФН та ферменту 6-фосфоглюконатдегідрогенази після збільшення концентрації метіоніну в середовищі культивування (Campbell et al., 2016). Попередня інкубація з метіоніном підвищувала толерантність клітин до впливу окисника діаміду тіолу (Campbell et al., 2016). Підвищення стійкості організму до стресу може бути пов'язане з протекторними властивостями метіоніну, його здатністю виводити мікотоксини (Surai, Meze, 2005). У дослідженнях на *D. melanogaster* виявлено, що додавання до поживного середовища метіоніну, з одночасним зменшенням кількості інших незамінних амінокислот, призводить до підвищення плодючості та тривалості життя (Orgeron et al., 2014). В іншому дослідженні, навпаки, виявили зменшення числа особин, які розвилися до стадії імаго, при додаванні до поживного середовища метіоніну, внаслідок підвищення смертності на стадії метаморфозу (Волкова и др., 2013). Також у дослідженнях, проведених на дрозофілі, було показано підвищення плодючості при додаванні 0,7 мМ метіоніну до поживного середовища (Grandison et al., 2009). Було виявлено, що метіонін чинить залежний від концентрації вплив на тривалість життя дрозофіли. Так, при концентрації метіоніну 0,135% тривалість життя імаго збільшувалась, а при підвищенні вмісту метіоніну до 0,4% у поживному середовищі – тривалість життя скорочувалась (Troen et al., 2007). Відомо, що цикл обміну метіоніну відіграє критичну роль у метаболізмі клітин. Порушення обміну цієї амінокислоти призводить до багатьох захворювань (Gavin, Sharma, 2010; Davis, Uthus, 2004). S-аденозилметионін – один з метаболітів метіонінового циклу, є універсальними донором метильних груп і субстратом для гістонових та ДНК метилтрансфераз, які регулюють генну активність та епігенетичне успадкування (James et al., 2004). Робота метіонінового циклу залежить від

надходження з їжею певних речовин (метіоніну, холіну, бетаїну) та перебуває під впливом генів ферментів, які регулюють цей цикл (Ulrich, 2006; Wagner, 2000). Вивчення регуляторних механізмів, які контролюють ДНК метилювання, є важливим для розуміння нормального функціонування клітин та експресії генів.

Сірковмісні сполуки різноспрямовано впливають на показники пристосованості та розвиток дрозофіли. Так, при утриманні личинок у газовій суміші з 0,7 ppm SO₂ протягом 11 діб та у газовій суміші з 0,4 ppm протягом 10 діб суттєво збільшився час розвитку і зменшилась частка особин, що вижили (Ginevan, Lane, 1978). В іншому дослідженні був показаний радіопротекторний ефект сірководню при опроміненні яєць дрозофіли (Matter et al., 1969). Коли яйця опромінювали в присутності сірководню, ембріональна смертність зменшувалась. Однією з неорганічних сполук сірки, яка легко засвоюється організмом і широко використовується в медичній практиці, є тіосульфат натрію. У дослідженні (Katz et al., 1989) був встановлений протекторний ефект тіосульфату натрію (200 мМ) щодо мутагенної дії цисплатину на клітини соматичних тканин дрозофіли. Відомо, що дана сполука має імуномодулюючі, антиоксидантні, детоксуючі властивості, гальмує накопичення пероксидів, знижує інтенсивність окиснення ненасичених жирних кислот (Sen et al., 2008). Хоча метіонін та тіосульфат натрію давно використовується в медицині, їх значення як епігенетичних факторів регуляції експресії генів залишається не дослідженим. В останні роки накопичено велику кількість доказів того, що епігенетичні процеси відіграють важливу роль у формуванні стійкості організму до стресу.

Тому, метою нашої роботи було дослідити вплив метіоніну та тіосульфату натрію на стресостійкість *Drosophila melanogaster*.

Об'єкти та методи досліджень

Дослідження проведено на *Drosophila melanogaster* лінії Oregon-R. Всього було сформовано чотири експериментальні групи. Особин контрольної групи (I) утримували на стандартному поживному середовищі (агар, цукор, манна крупа, дріжджі та пропіонова кислота). Особини II групи на личинковій стадії розвитку розвивалися на поживному середовищі з додаванням незамінної сірковмісної амінокислоти метіонін у концентрації 1 мг/мл. На личинковій стадії розвитку особини III групи споживали поживне середовище з додаванням тіосульфату натрію у концентрації 0,05 моль/л, а личинки дрозофіли IV групи розвивалися на поживному середовищі з додаванням тіосульфату натрію у концентрації 0,1 моль/л. Після вильоту імаго переносили на стандартне поживне середовище. Обрані нами концентрації метіоніну і тіосульфату дозволяли, з одного боку, отримати більш чітко виражений вплив на досліджувані показники стресостійкості дрозофіли, а з іншого – не викликали токсичних порушень.

Досліджували стійкість отриманих імаго (віком 3–5 діб) до термостресу та до аліментарної депривації. Для визначення термостійкості імаго проводили термотест. Особин піддавали дозованому тепловому стресу при підбраній сублетальній температурі (41,8°C) та тривалості впливу (45 хв), при яких можна оцінити різницю в термостійкості між різними групами (Чепель, Алексеев, 1971). Стійкість до підвищеної температури визначали як частку особин, що вижили після дії чинника, від загальної кількості особин. У наступному експерименті визначали стійкість особин кожної групи до повної аліментарної депривації. Імаго розсаджували по 10–15 особин у пробірки без корму. Для підтримання постійної високої вологості в пробірках їх закривали ватою, змоченою у дистильованій воді (Жукова, Киселева, 2011). Визначали кількість живих особин кожні 4 години. За отриманими даними будували криві виживання, розраховували середню (СТЖ) та максимальну (МТЖ) тривалість життя, а також час вимирання 50% особин ($t_{1/2}$). Для визначення плодючості імаго розсаджували у пробірки з поживним середовищем по 5 самців та 5 самок (віком 3–4 доби) в одну пробірку. Через 1 добу батьків видалляли з пробірок. Визначали кількість лялечок та кількість імаго нащадків у перерахунку на одну самку, розраховували частку загиблих особин на стадії лялечки.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001, США). Для оцінки статистичної значущості відмінностей між групами за результатами термотесту використовували критерій χ^2 Пірсона. Визначення розбіжностей між групами за стійкістю до голодування проводили за допомогою тесту Гехана–Вілкоксона. Різницю між групами за показниками плодючості встановлювали за допомогою дисперсійного аналізу. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Адаптаційні можливості організму можна оцінювати по результатах дослідження його стійкості до несприятливих впливів оточуючого середовища. Відомо, що підвищення температури оточуючого середовища є одним з найбільш несприятливих факторів для дрозофіли (Педан, Тимченко, 2014). Відповідно до отриманих у даному дослідженні результатів споживання личинками метіоніну супроводжувалось підвищенням стійкості до термостресу імаго дрозофіл. Кількість особин, що витримали термотестування, в групі II збільшилась на 35,5% (табл. 1).

Таблиця 1.

Стійкість дрозофіл до термостресу (% живих особин після термотесту)

Група	I	II	III	IV
Кількість живих особин, %	55,5	91,0*	65,0*	25,0*

Примітка: *статистично значущі зміни порівняно з контролем ($p < 0,01$).

При додаванні до поживного середовища тіосульфату натрію (0,05 моль/л) стійкість імаго до гіпертермії мала тенденцію до збільшення на 9,5%. Частка особин, які витримали термотест, при розведенні на середовищі з тіосульфатом натрію (0,1 моль/л), зменшилась на 30%. Отримані нами результати свідчать про те, що тіосульфат натрію чинить дозозалежний ефект на термостійкість імаго дрозофіли.

Іншим стресовим фактором, стійкість до якого ми визначали, була аліментарна депривація. У особин групи II показники тривалості життя при повному голодуванні певною мірою збільшились відносно контролю. Так, середня тривалість життя (СТЖ) збільшилась на 3,7 години, максимальна (МТЖ) – на 7,5 годин, час вимирання половини особин ($t_{1/2}$) – на 4 години (рис. 1). Однак, тест Гехана-Вілкоксона не виявив статистично значущих відмінностей між групами ($p > 0,05$).

Проведені нами дослідження показали статистично значуще, за даними тесту Гехана-Вілкоксона ($p < 0,01$), зниження середньої та максимальної тривалості життя при голодуванні імаго, які на личинковій стадії розвивались на середовищі з тіосульфатом натрію (0,05 моль/л), порівняно з тими, які розвивались на стандартному середовищі. СТЖ імаго групи III знизилась на 3,2 години, МТЖ – на 5,4 години, а $t_{1/2}$ – на 2 години. Для імаго дрозофіли, які на личинковій стадії споживали поживне середовище з додаванням тіосульфату натрію (0,1 моль/л), час виживання при повній аліментарній депривації збільшився порівняно з тими, яких під час личинкового розвитку утримували на звичайному середовищі (рис. 1). У особин цієї групи СТЖ зросла на 3,4 години, МТЖ – на 5,5 години, а $t_{1/2}$ збільшився на 6,7 годин. Ці розбіжності були статистично значущими згідно з розрахунками критерію Гехана-Вілкоксона ($p < 0,05$).

Проведені дослідження показали, що додавання до поживного середовища метіоніну у концентрації 1 мг/мл та тіосульфату натрію у концентрації 0,1 моль/л сприяло збільшенню терміну виживання дрозофіл в умовах повного голодування.

Отримані нами результати свідчать, що споживання метіоніну особинами на личинковій стадії розвитку супроводжувалось підвищенням стійкості імаго до обох видів стресу. Натомість стресостійкість імаго дрозофіл, які на стадії личинки споживали тіосульфат натрію у надлишку, залежала від його концентрації у поживному середовищі. При розведенні дрозофіли на середовищі з 0,05 моль/л тіосульфату натрію підвищувалась термостійкість імаго, але зменшувалась їх стійкість до повної аліментарної депривації. Наявність тіосульфату натрію у концентрації 0,1 моль/л в поживному середовищі супроводжувалась протилежним впливом – погіршенням термостійкості, але збільшенням часу виживання в умовах аліментарної депривації.

Сульфгідрильні групи або тіолові зв'язки (-SH) відіграють важливу роль в активних центрах ензимів. Маючи унікальні фізико-хімічні властивості та найбільш високу реакційну здатність, вони здійснюють зворотню окислювально-відновлювальну реакцію в нормальних умовах. Сульфгідрильні групи, які є складовою частиною коферменту А та ліпоевої кислоти, беруть участь у ферментативних реакціях утворення та перенесення ацильних залишків, пов'язаних з метаболізмом ліпідів і вуглеводів. Доведено, що блокування сульфгідрильних груп за допомогою специфічних реагентів викликає часткове або повне гальмування активності багатьох ферментів (Friedman, 1973).

Показано, що у відповідь на підвищення температури середовища у личинок дрозофіли відбувається активація синтезу специфічної групи білків (Панасенко и др., 2003). Ця група білків отримала назву білки теплового шоку (heat shock proteins, Hsp). Пізніше було показано, що ці білки належать до групи молекулярних шаперонів. Головна їх функція – відновлення правильної нативної третинної та четвертинної структури білків, а також утворення та дисоціація білкових комплексів (Hartl, Nayer-Hartl, 2002). Також Hsp беруть участь в процесі пригнічення апоптозу (Jacobson et al., 2010). Встановлено, що N-кінцевий домен sHsp складається з 26 амінокислотних залишків, більшість яких припадає на метіонін. Висловлюється думка, що функціональні ефекти шаперонів пов'язані з тіловими системами, через які забезпечується їх антиоксидантна та інша дія (Тапбергенов и др., 2015).

Можливо, підвищення стійкості піддослідних особин, які на стадії личинки споживали метіонін, до термічного та аліментарного стресу пов'язане саме зі збільшенням активності білків теплового шоку під впливом надлишку цієї сірковмісної амінокислоти.

Одним із показників пристосованості живих організмів вважають їх плодючість. Відомо, що дрозофіли мають високу плодючість. Одна самка може відкласти до 600 яєць за життя. Саме така висока плодючість забезпечує підтримку чисельності популяції на достатньо високому рівні. Нами встановлено, що кількість лялечок від однієї самки з групи II, які розвивались на середовищі з додаванням метіоніну, була більше, ніж від імаго контрольної групи, на 44%. У той самий час у цій групі смертність на стадії лялечки зменшилась на 65% (табл. 2).

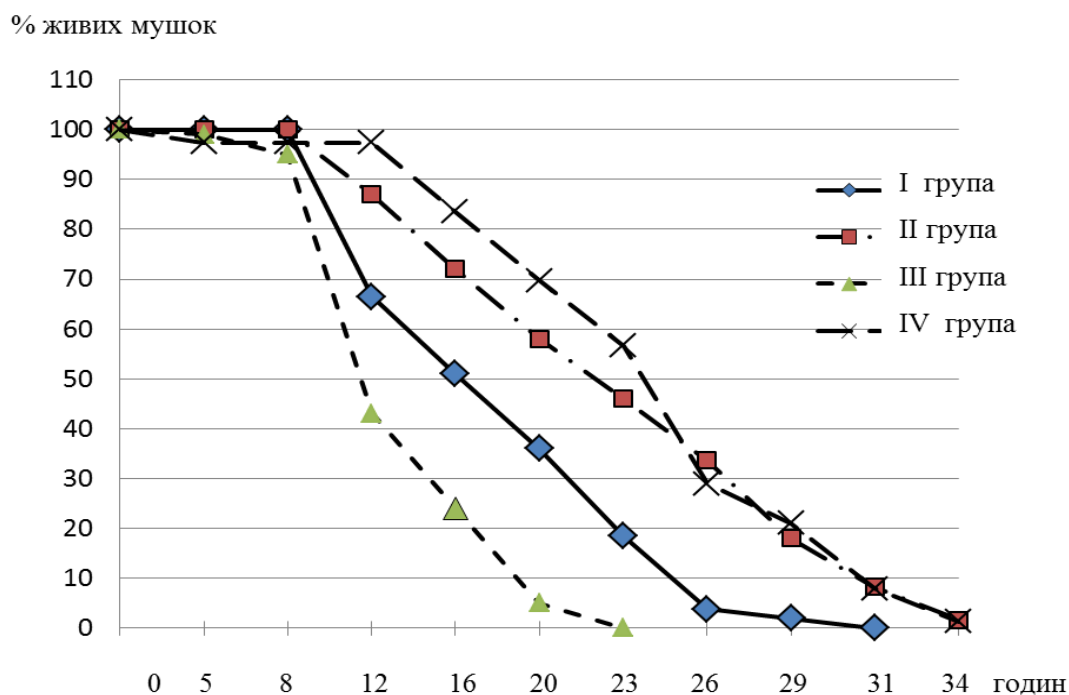


Рис. 1. Тривалість життя імаго різних груп в умовах аліментарної депривації

Таблиця 2.

Плодючість та життєздатність лінії Oregon-R у контрольних та дослідних умовах (кількість лялечок та імаго, у перерахунку на одну самку)

Група	I	II	III	IV
Кількість лялечок, шт. (плодючість)	7,9±1,9	10,87±1,04*	11,3±0,9	4,9±0,6
Кількість імаго, шт. (життєздатність)	7,2±1,7	10,78±1,01*	10,7±0,9*	4,8±0,6
Смертність на стадії лялечки, %	8,1	2,84*	5,81	5,2

Примітка: *статистично значущі зміни порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Для імаго, яких на личинковій стадії розвитку утримували на середовищі з додаванням тіосульфату натрію (0,05 моль/л), кількість нащадків (лялечок та імаго) в перерахунку на одну самку мала тенденцію до збільшення на 48%. При підвищенні концентрації тіосульфату натрію у поживному середовищі до 0,1 моль/л ці показники мали тенденцію до зниження на 33%. Смертність на стадії лялечки серед особин, які розвивалися на середовищі з тіосульфатом натрію як у концентрації 0,05 моль/л, так і у концентрації 0,1 моль/л, знизилась на 28% та 35% відповідно, порівняно з контролем. За даними дисперсійного аналізу метіонін здійснював суттєвий вплив на кількість відкладених яєць та отриманих імаго нащадків особин групи II. У той же час тіосульфат в обох досліджуваних концентраціях, за даними дисперсійного аналізу, не мав статистично значущого впливу на ці показники. Проведені нами дослідження показали, що споживання надлишку метіоніну сприяло підвищенню плодючості лінії Oregon-R та зниженню смертності на стадії лялечки. Тоді як надлишок тіосульфату натрію, хоча і супроводжувався зменшенням плодючості та життєздатності, але також сприяв зниженню рівня смертності на стадії лялечки.

Одним із механізмів, активно задіяних у перебудові тіла комах на стадії метаморфозу, є автофагія. Блокування цього процесу (Камышев, 1999) призводить до загибелі особини на стадії лялечки. В цілому, автофагія виконує багато функцій в організмі. Це є спосіб, за допомогою якого клітини можуть відповідати на метаболічний стрес або адаптуватися до мінливих умов середовища. Тобто це є базовим процесом, завданням якого є видалення дефектних органел, макромолекулярних структур, компонентів цитозолу, а також низки інших, специфічних для певного типу клітин функцій (Juhasz et al., 2003). Загальновідомими індукторами автофагії є брак поживних речовин і голодування (Mathew, White, 2007). Це означає, що даний процес чутливий до концентрацій нутрієнтів (амінокислот, глюкози), гормонів (інсуліну, глюкагону), факторів росту і цитокінів (інсулін-подібний фактор росту I, фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-3) (Kadowski et al., 2006). Зменшення смертності на стадії лялечки під впливом метіоніну та тіосульфату натрію може бути пов'язане з їх впливом на процеси автофагії, завдяки їх антиоксидантним та імуномодельючим властивостям. Метіонін необхідний для створення і підтримки в здоровому стані нових клітин. Його наявність в оптимальній кількості особливо важлива в періоди швидкого розвитку організму – на стадії раннього ембріогенезу та метаморфозу.

Висновки

1. Споживання надлишку метіоніну на личинковій стадії супроводжується підвищенням стійкості дрозофіл до теплового та аліментарного стресу, збільшенням плодючості та зниженням смертності на стадії лялечки.
2. Додавання до поживного середовища тіосульфату натрію у концентрації 0,05 моль/л супроводжується підвищенням стійкості імаго лінії Oregon-R до термостресу, але зменшенням часу виживання при повній аліментарній депривації.
3. Утримання дрозофіл на середовищі з тіосульфатом натрію (0,1 моль/л) супроводжується зменшенням стійкості імаго до термічного стресу, але підвищенням стійкості до повної аліментарної депривації.
4. Вплив тіосульфату натрію на плодючість дрозофіл має дозозалежний характер. Імаго, виведені на середовищі з концентрацією тіосульфату натрію 0,05 моль/л, характеризуються більш високою плодючістю, а на середовищі з вмістом тіосульфату натрію 0,1 моль/л – навпаки, зменшеною. Смертність на стадії лялечки зменшилась в обох групах.

Список літератури / References

- Волкова Н.Е., Филиппоненко Н.С., Красовская В.В. и др. Влияние фолиевой кислоты и метионина на приспособленность *Drosophila melanogaster* // Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія. – 2013. – Вип.17, №1056. – С. 62–77. / Volkova N.Ye., Filiponenko N.S., Krasovska V.V. et al. Effect of the folic acid and methionine on *Drosophila melanogaster* fitness // The Journal of V.N.Karazin Kharkiv National University. Series "Biology". – 2013. – Vol.17 (1056). – P. 62–77./
- Жукова М.В., Киселева Е.В. Влияние голодания на продолжительность жизни и апоптоз в клетках яичников *Drosophila melanogaster* // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2011, Т.15, №1. – С. 148–155. /Zhukova M.V, Kiseleva E.V. Influence of starvation on the lifespan and apoptosis in ovarian cells of *Drosophila melanogaster* // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. – 2011. – Vol.15 (1). – P.148–155./
- Камышев Н.Г. Физиолого-генетический анализ поведения и естественных форм обучения у дрозофилы. Автореф. дисс. ... доктора биол. наук. – Санкт-Петербург, 1999. – 20с. /Kamyshev N.G.

- Physiological and genetic analysis of behavior and natural forms of learning in drosophila. Abstract of thesis of dissertation for the doctor degree in biological sciences. – Saint Petersburg, 1999. – 20p./
- Панасенко О.О., Ким М.В., Гусев Н.Б. Структура и свойства малых белков теплового шока // Успехи биологической химии. – 2003. – Т.43. – С. 59–98. /Panasenko O.O., Kim M.V., Gusev N.B. Structure and properties of small proteins of thermal shock // Successes of Biological Chemistry. – 2003. – Vol.43. – P. 59–98./
- Педан Л.Р., Тимченко О.І. Вплив зовнішніх факторів на виникнення мутацій у популяції дрозофіли і їхній зв'язок з плодовитістю (огляд літератури) // Гігієна населених місць. – 2014. – №64. – С. 356–368. /Pedan L.R., Timchenko O.I. Influence of external factors on the origin of mutations in the populations of drosophila and their connection with fecundity (review of literature) // Hygiene of inhabited places. – 2014. – No. 64. – P. 356–368./
- Тапбергенів С.О., Бекбосынова Р.Б., Советов Б.С., Болысбекова С.М. Функциональное состояние компонентов белков теплового шока глутатионредуктазы и глутатионовой редокс-системы при перегревании и охлаждении // Успехи современного естествознания. – 2015. – №1 (часть 5) – С. 781–784. /Tapbergenov S.O., Bekbosynova R.B., Sovetov B.S., Bolysbekova S.M. Functional status of the components of heat shock proteins of glutathione reductase and glutathione redox system by overheating and cooling // Advances in Current Natural Sciences. – 2015. – No. 1 (part 5). – P. 781–784./
- Чепель Л.М., Алексеев В.М. Сравнительное изучение теплоустойчивости инбредных линий и гибридов шелкопрядов и дрозофилы // Устойчивость к экстремальным температурам и температурные адаптации. – Харьков, 1971. – С. 58–61. /Chepel L.M., Aleseev V.M. Comparative study of thermostability of inbred stocks and hybrids of silkworms and drosophila // Stability to the extreme temperatures and temperature adaptations. – Kharkiv, 1971. – P. 58–61./
- Campbell K., Vowinckel J., Keller A., Ralser M. Methionine metabolism alters oxidative stress resistance via the pentose phosphate pathway // Antioxid. Redox Signal. – 2016. – Vol.24 (10). – P. 543–547.
- Davis C., Uthus E. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions // Exp. Biol. Med. – 2004. – Vol.229 (10). – P. 988–995.
- Friedman M. The chemistry and biochemistry of the sulfhydryl group in amino acids, peptides and protein. – Pergamon Pr., Oxford, England and Elmsford, New York, 1973. – 485p.
- Gavin D., Sharma R. Histone modifications, DNA methylation, and schizophrenia // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2010. – Vol.34 (6). – P. 882–888.
- Ginevan M.E., Lane D.D. Effects of sulfur dioxide in air on the fruit fly, *Drosophila melanogaster* // Environmental Science and Technology. – 1978. – Vol.12 (7). – P. 828–831.
- Grandison R.C., Piper M.D., Partridge L. Amino-acid imbalance explains extension of lifespan by dietary restriction in *Drosophila* // Nature. – 2009. – Vol.462 (7276). – P. 1061–1064.
- Hartl F.U., Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein // Science. – 2002. – Vol.295 (5561). – P. 1852–1858.
- Jacobson J., Lambert A.J., Portero-Otin M. et al. Biomarkers of aging in *Drosophila* // Aging Cell. – 2010. – Vol.9 (4). – P. 466–477.
- James S., Cutler P., Melnyk S. et al. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol.80 (6). – P. 1611–1617.
- Juhász G., Csikos G., Sinka R. et al. The *Drosophila* homolog of *Aut1* is essential for autophagy and development // FEBS Lett. – 2003. – Vol.543 (1–3). – P. 154–158.
- Kadowski M., Karim M., Carpi A., Miotto G. Nutrient control of macroautophagy in mammalian cells // Mol. Aspects Med. – 2006. – Vol.27. – P. 426–443.
- Katz A.J. Sodium thiosulfate inhibits cisplatin-induced mutagenesis in somatic tissue of *Drosophila* // Environ. Mol. Mutagen. – 1989. – Vol.13 (2). – P. 97–99.
- Mathew R., White E. Why sick cells produce tumors // Autophagy. – 2007. – Vol.3. – P. 502–505.
- Matter B.E., Würgler F.E., Ulrich H. On the radioprotective effect of hydrogen sulfide in *Drosophila melanogaster* // International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine. – 1969. – Vol.15. – P. 557–562.
- Orgeron M.L., Stone K.P., Wanders D. et al. The impact of dietary methionine restriction on biomarkers of metabolic health // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. – 2014. – Vol.121. – P. 351–376.
- Sen U.M., Vasek T.P., Hughest W.M. Cardioprotective role of sodium thiosulfate on chronic heart failure by modulating endogenous H₂S generation // Pharmacology. – 2008. – Vol.82. – P. 201–213.
- Surai P.F., Meze M. Mycotoxins and immunity: theoretical consideration and practical application // Praxis veterinaria. – 2005. – Vol.53 (1–2). – P. 71–88.
- Troen A.V., French E.E., Roberts J.F. et al. Lifespan modification by glucose and methionine in *Drosophila melanogaster* fed a chemically defined diet // Age (Dordr). – 2007. – Vol.29 (1). – P. 29–39.

Ulrich C.M. Genetic variability in folate-mediated one-carbon metabolism and cancer risk // In: S.-W.Choi, S.Friso (eds.) Nutrient-gene interactions in cancer. – Taylor and Francis, 2006. – 296p.

Wagner C. Biochemical role of folate in cellular metabolism // In: L.B.Bailey (ed.) Folate in health and disease. – New York: Marcel Dekker, 2000. – P. 23–42.

Представлено: О.В.Проценко / Presented by: O.V.Protsenko

Рецензент: Н.Є.Волкова / Reviewer: N.Ye.Volkova

Подано до редакції / Received: 09.04.2019

Про авторів: О.Г.Чака – Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, Київ, Україна, 01024, lenchaka@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-7425-2751>

Р.В.Янко – Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, Київ, Україна, 01024, biolag@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-0397-7517>

С.Л.Сафонов – Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, Київ, Україна, 01024, sersaffiz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4785-0315>

І.І.Коломієць – Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, Київ, Україна, 01024, kolomiets.ira@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-2951-8666>

М.І.Левашов – Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, Київ, Україна, 01024, levashov@biph.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1354-2047>

About the authors: O.G.Chaka – Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Bogomoletz Str., 4, Kyiv, Ukraine, 01024, lenchaka@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-7425-2751>

R.V.Yanko – Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Bogomoletz Str., 4, Kyiv, Ukraine, 01024, biolag@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-0397-7517>

S.L.Safonov – Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Bogomoletz Str., 4, Kyiv, Ukraine, 01024, sersaffiz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4785-0315>

I.I.Kolomiets – Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Bogomoletz Str., 4, Kyiv, Ukraine, 01024, kolomiets.ira@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-2951-8666>

M.I.Levashov – Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Bogomoletz Str., 4, Kyiv, Ukraine, 01024, levashov@biph.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1354-2047>

Об авторах: Е.Г.Чака – Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины, ул. Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024, lenchaka@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-7425-2751>

Р.В.Янко – Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины, ул. Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024, biolag@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-0397-7517>

С.Л.Сафонов – Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины, ул. Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024, sersaffiz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4785-0315>

И.И.Коломиец – Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины, ул. Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024, kolomiets.ira@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-2951-8666>

М.И.Левашов – Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины, ул. Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024, levashov@biph.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1354-2047>