

## Исследование нейропротекторных свойств экстракта черноплодной рябины (*\*Sorbaronia mitschurinii*) у линии *Drosophila melanogaster*, моделирующей болезнь Альцгеймера

Н. В. Земская\*, Н. Р. Пакшина\*, Е. Ю. Платонова\*,  
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

zemsкая@ib.komisc.ru

pakshina.n.r@ib.komisc.ru

shaposhnikov@ib.komisc.ru

platonova.e.u@ib.komisc.ru

amoskalev@ib.komisc.ru

### Аннотация

Старение нередко сопровождается ухудшением когнитивных функций вплоть до развития нейродегенеративных заболеваний (сосудистая деменция, болезни Альцгеймера и Паркинсона). Биологически активные вещества, содержащиеся в плодах черноплодной рябины, ранее проявляли нейропротекторный потенциал по отношению к модельным организмам *in vivo*, поэтому нами была выдвинута гипотеза о возможном нейропротекторном потенциале этанольного экстракта черноплодной рябины (*\*Sorbaronia mitschurinii*) на *Drosophila melanogaster* со сверхэкспрессией предшественника бета-амиоида человека UAS- $A\beta 42$ , накопление которого в тканях мозга человека приводит к развитию болезни Альцгеймера. Исследовали влияние экстракта черноплодной рябины в концентрации 10 мг/мл на продолжительность жизни дрозофил с моделью болезни Альцгеймера. Установлено, что экстракт увеличивает медианную и максимальную продолжительность жизни самок до 11 %, а также медианную продолжительность жизни самцов на 2 %, но снижает их максимальную продолжительность жизни на 3 %. Данные результаты свидетельствуют о нейропротекторном эффекте экстракта черноплодной рябины.

### Ключевые слова:

черноплодная рябина, болезнь Альцгеймера, продолжительность жизни, экстракт, *Drosophila melanogaster*, *Sorbaronia mitschurinii*

## Exploring the neuroprotective effects of chokeberry (*\*Sorbaronia mitschurinii*) extract on *Drosophila melanogaster* model of Alzheimer's disease

N. V. Zemskaya\*, N. R. Pakshina\*, E. Yu. Platonova\*,  
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,

Syktvykar

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

zemsкая@ib.komisc.ru

pakshina.n.r@ib.komisc.ru

platonova.e.u@ib.komisc.ru

shaposhnikov@ib.komisc.ru

amoskalev@ib.komisc.ru

### Abstract

Aging is accompanied by a widespread deterioration in the state of the body (physiological and psychological) with the concomitant manifestation of neurodegenerative diseases (dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease). Biologically active substances contained in the fruits of chokeberry have previously shown a neuroprotective potential in relation to model organisms *in vivo*, so we put forward a hypothesis about the possible neurodegenerative potential of the ethanol extract of chokeberry (*\*Sorbaronia mitschurinii*) on *Drosophila melanogaster* with overexpression of the precursor of human beta-amyloid UAS- $A\beta 42$ . Its accumulation in human brain cells triggers the development of Alzheimer's disease. In this work, we have studied the effect of chokeberry extract at a concentration of 10 mg/ml on the lifespan of *Drosophila* model of Alzheimer's disease. The extract increases the median and maximum lifespan of females by 11 %, as well as the median lifespan of males by 2 % but reduces their maximum lifespan by 3 %. These results indicate the neuroprotective effect of chokeberry extract.

### Keywords:

chokeberry, Alzheimer's disease, lifespan, extract, *Drosophila melanogaster*, *Sorbaronia mitschurinii*

## Введение

На протяжении многих лет съедобные растения и продукты из них активно используются в качестве основы здоровой диеты и для улучшения физиологических показателей организма [1]. Улучшающие здоровье свойства растений связаны с наличием различных групп вторичных метаболитов, особенно фитохимических компонентов, таких как фенольные соединения с многочисленными положительными биологическими активностями [2]. Наиболее важным и широко изученным свойством фенольных соединений является их защитный эффект от окислительных повреждений, вызванных свободными радикалами, что может отсрочить возникновение или облегчить протекание различных патологий и дегенеративных состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, рак, поражение центральной нервной системы, болезни Паркинсона и Альцгеймера, диабет, респираторные и аутоиммунные заболевания [3, 4].

Черноплодная рябина (*Sorbaronia mitschurinii*), или арония, представляет собой листопадный кустарник, принадлежащий к семейству розоцветных. Ягоды аронии хорошо известны своим положительным влиянием на здоровье, что в основном связано с высоким содержанием полифенолов [5]. Помимо полифенолов, функциональными компонентами ягод аронии являются клетчатка и сорбит, органические кислоты, белки и липиды [6]. По сравнению с большинством овощей и фруктов, ягоды аронии содержат значительно больше полифенолов, в том числе антоцианов, проантоцианидинов, флавонолов и фенольных кислот [7, 8]. Наиболее распространенные полифенолы в ягодах аронии – это антоцианы, группа водорастворимых пигментов, ответственных за темно-фиолетовый, синий и красный цвета многих фруктов и овощей [9]. Также ягоды черноплодной рябины содержат проантоцианидины. Известно, что антоцианы и проантоцианидины обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, могут защищать организм от окислительного стресса и повреждения свободными радикалами [6, 9]. Ранее было показано, что ягоды черноплодной рябины обладают потенциальными нейропротекторными свойствами. Проводили проверку эффектов потребления диетических продуктов, полученных из ягод [10–12], или применения экстрактов черноплодной рябины [13], изолированных полифенолов, содержащихся в изобилии в этой ягоде [14], а также исследования с использованием специфических соединений, например, определенные полифенолы или их метаболиты [9]. На данный момент побочные эффекты применяемых экстрактов черноплодной рябины мало изучены, вероятно проявление аллергической реакции у детей и взрослых на плоды данного растения за счет большого количества в них разнообразных биологически активных молекул [15].

Болезнь Альцгеймера – наиболее распространенное нейродегенеративное расстройство, при котором происходит нарушение функций нейронов, сопровождается дефектами обучения и памяти [16, 17]. Бета-амилоид (далее – Аβ) играет ключевую роль в формировании болезни Альцгеймера [17, 18]. Нейродегенеративные заболевания

обычно считаются возрастными, но они также могут поражать более молодое население [19]. В настоящее время известно, что важную роль в их развитии играет не только генетическая предрасположенность, но и факторы окружающей среды [20]. Появляется все больше доказательств того, что окислительный стресс играет центральную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний [19, 21–23]. Поэтому актуален поиск веществ и соединений, которые могут потенциально снижать негативные воздействия окислительного стресса, а также обеспечивать защиту от дегенеративных заболеваний и старения за счет активации эндогенных систем антиоксидантной защиты и регуляции клеточных сигнальных путей.

Опубликованные Afzal et al. [24] и Suresh et al. [25] систематические обзоры доклинических данных показали, что антоцианы обладают потенциальным терапевтическим эффектом при болезни Альцгеймера, снижая окислительный стресс, воспаление и накопление бета-амилоида. Также установлено, что экстракт черноплодной рябины увеличивает продолжительность жизни и снижает возрастной окислительный стресс у *Drosophila melanogaster* [13, 26].

В связи с этим, цель настоящей работы – изучение влияния экстракта ягод черноплодной рябины (*Sorbaronia mitschurinii*) на дрозophilную модель болезни Альцгеймера.

## Материалы и методы

### Экстракция

Экстракцию ягод проводили по методике, описанной ранее в работе [26]. Ягоды черноплодной рябины собирали в осенний период (август – сентябрь) на территории Республики Коми (Северо-Запад России). Ягоды предварительно замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Для приготовления экстракта плоды измельчали и центрифугировали для получения супернатанта, который смешивали с глиной, приготовленной на растворе 0.1 М соляной кислоты, и снова центрифугировали. Полученную жидкость сливали и смешивали с экстрагентом: 1 %-ным раствором концентрированной соляной кислоты в 96 %-ном этаноле. Полученный раствор еще раз центрифугировали, затем этанол из экстракта упаривали на вакуумно-роторном испарителе ИР-1М (Химлаборприбор, Россия) при  $+35^{\circ}\text{C}$ . Экспериментальные концентрации экстракта ягод аронии (АВЕ) были приготовлены из полученного этанольного экстракта путем разбавления 96 %-ным этанолом.

### Линии *Drosophila*

В качестве модели болезни Альцгеймера использовали мух *D. melanogaster* со сверхэкспрессией предшественника бета-амилоида человека *UAS-Aβ42* (#33769, Блумингтон, США). Особи линии *UAS-Aβ42* несут в генотипе фрагмент человеческого гена предшественника бета-амилоида 42 (*Hsap\APP*) под контролем промотора *UAS* в хромосоме 2 (генотип: *w<sup>1118</sup>; P{w<sup>+</sup>mC}=UAS-APP.Aβ42.B}m26*) [27]. Поскольку бета-амилоид 42 (Aβ42) играет центральную роль в патогенезе болезни Альцгеймера [18], сверхэкспрессия пептидов Aβ42 в нервной системе дрозофилы

приводит к дегенерации нейронов в зависимости от уровня экспрессии и возраста [27].

Для активации сверхэкспрессии трансгена UAS-A $\beta$ 42 у *D. melanogaster* использовали драйверную линию *elav<sup>c155</sup>-Gal4* (#458, Блумингтон, США). В хромосому X данной драйверной линии (генотип: *P{w{+mW.hs}=GawB}elav{C155}*) встроено GAL4, который экспрессируется в нейронах под контролем промотора *elav*. Активация экспрессии GAL4 начинается в нервной системе эмбриона на стадии 12.

### Содержание линий *Drosophila*

Мух содержали в камере постоянного климата Binder KBF720-ICH (Binder, Германия) при +25 °C и относительной влажности 60 % при режиме освещения 12 ч свет : 12 ч темнота. Питательная среда, на которой жили мухи: вода – 1 л, кукурузная мука – 92 г, сухие дрожжи – 32.1 г, агар-агар – 5.2 г, глюкоза – 136.9 г, с добавлением 5 мл 10 %-ного раствора нипагина (метил 4-гидроксibenзоат, Merck, США) в этаноле и 5 мл 50 %-ной пропионовой кислоты (Merck, США).

### Обработка экстрактом аронии

Раствор экстракта ягод в 96 %-ном этаноле с концентрацией 10 мг/мл наносили непосредственно на поверхность свежей застывшей среды в объеме 30 мкл. На поверхность среды контрольных вариантов наносили 30 мкл 96 %-ного этанола. Далее поверхность среды просушивали под вентилятором. Дрозофил кормили экстрактом на протяжении всей жизни.

### Анализ продолжительности жизни

После вылупления мух разделяли по полу с помощью CO<sub>2</sub>-анестезии и переносили в пробирки (30 мух на пробирку), содержащие питательную среду с различными концентрациями экстракта. Мертвых мух подсчитывали ежедневно, а оставшихся живых мух помещали в новые пробирки со свежей средой два раза в неделю. Рассчитывали медианную и максимальную (возраст 90 % смертности) продолжительность жизни. На каждый вариант эксперимента отбирали по 100–150 особей. Эксперименты проводили в двух-трех повторностях.

### Статистический анализ полученных результатов

Для анализа статистических различий в функциях выживаемости и средней продолжительности жизни между контрольной и экспериментальной группами использовали модифицированный критерий Колмогорова-Смирнова и логранговый критерий соответственно [28, 29]. Для оценки различий в возрасте 90 % смертности применяли тест Ванг-Эллисона [30]. Статистический анализ данных был выполнен с использованием программного обеспечения R, версии 2.15.1 (The R Foundation, США), Excel (Microsoft, США) и OASIS 2 (Online Application for Survival Analysis 2) [31].

### Результаты и их обсуждение

Ранее был проведен анализ состава экстракта ягод аронии методом высокоэффективной жидкостной хрома-

тографии (далее – ВЭЖХ), который показал, что главные составляющие экстракта – дельфинидин и цианидин [26].

Дельфинидин и цианидин – антоцианидины, которые содержатся во многих ярко-сине-красных фруктах и ягодах, таких как ягоды манитобы, ягоды саскатун (ирга) [32], баклажаны [33]. Цианидин наиболее часто встречается в малине, клубнике [32] и черноплодной рябине [34], вишне [35], в кожуре яблока [36], асаи [37]. Кроме того, ягоды черноплодной рябины содержат широкий спектр биологически активных соединений, таких как полифенолы (фенольные кислоты, флавоноиды, антоцианы, проантоцианидины) в различных пропорциях [38].

Старение непосредственно связано с прогрессирующими нейродегенеративными заболеваниями, включая потерю памяти, болезнь Альцгеймера, а также болезнь Паркинсона [39]. В качестве дрозофилиной модели болезни Альцгеймера использовали линию со сверхэкспрессией бета-амилоида человека A $\beta$ 42. Установлено, что у самцов экспериментальной линии *elav{c155}-Gal4>UAS-A $\beta$ 42* под действием экстракта аронии в концентрации 10 мг/мл медианная продолжительность жизни увеличилась на 2 % ( $p < 0.00001$ ), а максимальная продолжительность жизни снизилась на 3 % ( $p < 0.00001$ ). У самок же наблюдали увеличение медианной продолжительности жизни на 10 % ( $p < 0.00001$ ) и максимальной продолжительности жизни на 11 % ( $p < 0.00001$ ) (рисунок, таблица). Также отмечали положительное действие обработки экстрактом ягод аронии на контрольные родительские линии. В контрольной родительской линии *elav{c155}-Gal4* экстракт аронии увеличил максимальную продолжительность жизни самок на 8 % ( $p < 0.001$ ), а в контрольной родительской линии *UAS-A $\beta$ 42* экстракт увеличил максимальную продолжительность жизни самцов на 4 % ( $p < 0.0001$ ) (рисунок, таблица). В остальных вариантах эксперимента не выявлено статистически значимых различий в показателях продолжительности жизни дрозофил.

У родительских линий с отсутствием экспрессии бета-амилоида человека применение экстракта черноплодной рябины не оказало влияния на продолжительность жизни или привело к ее увеличению только у одного пола. Однако у линии с выраженной сверхэкспрессией нейротоксичного бета-амилоида, у которой выживаемость значительно ниже по сравнению с родительскими линиями, экстракт черноплодной рябины вызывает увеличение показателей продолжительности жизни (за исключением максимальной продолжительности жизни самцов). Таким образом, эффект экстракта черноплодной рябины зависит от присутствия бета-амилоида.

Ранее обнаружено, что выделенный цианидин 3-O- $\beta$ -галактозид из черноплодной рябины (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott), применяемый внутрижелудочно (25 и 50 мг/кг/день), оказывает положительное воздействие на когнитивные функции у стареющих мышей, а именно уменьшает повреждение нейронов в гиппокампе, коре головного мозга, снижает нагрузку  $\beta$ -амилоида в головном мозге и увеличивает число пересечений платформ в тесте водного лабиринта Морриса [40]. Применение 50 мг/кг этанольного экстракта черноплодной рябины (*Aronia melanocarpa* L.) на (LPS)-индуцированной мышью

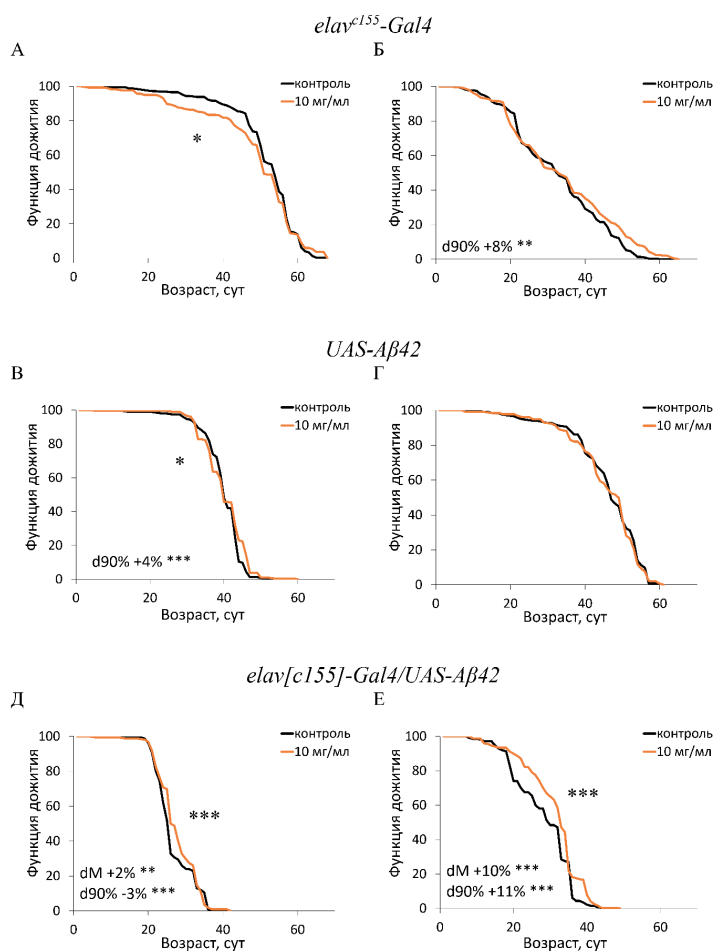


Рисунок. Влияние экстракта черноплодной рябины на продолжительность жизни самцов (А, В, Д) и самок (Б, Г, Е) дрозофил с моделью болезни Альцгеймера. dM – разница в медианной продолжительности жизни; d90 % – разница смертности в возрасте 90 %.

Условные обозначения. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.0001$  – критерий Колмогорова-Смирнова для кривых выживаемости. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.0001$  – точный критерий Фишера для различий по медианной продолжительности жизни. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.0001$  – метод Ванг-Аллисона для различий по максимальной продолжительности жизни.

Figure. The effect of chokeberry extract on the lifespan of males (A, B, D) and females (B, G, E) of *Drosophila* with Alzheimer's disease. dM - difference in median lifespan; d90 % - difference in mortality at the age of 90 %.

Symbols. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.0001$  – Kolmogorov-Smirnov test for survival curves. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.0001$  – Fisher's exact test for differences in median lifespan. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.0001$  – Wang-Allison method for differences in maximum lifespan.

модели болезни Альцгеймера, уменьшает повреждение тканей в гиппокампе за счет снижения уровней индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), циклооксигеназы 2 (COX-2) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [41]. В эксперименте с мышами с ускоренным старением (SAMP8) при применении комбинации метформина и цианидин-3-О- $\beta$ -галактозид (Cy3Gal) из аронии *Aronia melanocarpa* было выявлено улучшение пространственного обучения и памяти мышей (значительное снижение агрегации бета-амилоида A $\beta$  в головном мозге), по сравнению с контрольной группой [42].

В экспериментах на крысах показано, что антоцианы обладают низким всасыванием в желудочно-кишечном тракте (до 20 %) [43–45]. После всасывания антоцианы

в основном распределяются в мочевом пузыре и почках крыс [34, 46]. Низкую скорость всасывания антоцианов и других полифенольных соединений в плодах черноплодной рябины можно объяснить их трансформацией, модификацией путем метилирования или конъюгации с глюкуроновой кислотой [34]. Известно, что хлорогеновая и урсоловая кислоты, содержащиеся в экстракте черноплодной рябины, имеют нейропротекторные свойства, а также обладают антиоксидантной активностью, митохондриальной защитой, что говорит о их потенциале при нейродегенеративных заболеваниях, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона [47, 48]. Все это может влиять на эффекты, полученные в ходе экспериментов по изучению влияния экстракта черноплодной рябины на продолжительность жизни дрозофил с моделью Альцгеймера.

Биомедицинские и демографические исследования показали, что самки живут дольше самцов практически у всех видов животных [49]. Это явление известно как половой разрыв в продолжительности жизни [50]. Что касается дрозофилы, Brown et al. [51] продемонстрировали более высокий уровень смертности у самцов *Canton-S* по сравнению с самками. Множественные факторы могут влиять или вызывать гендерно-зависимую продолжительность жизни, включая симметричное наследование половых хромосом, генетические различия между полами, различия в физиологии и поведении, материнские эффекты, различия в активности кишечных стволовых клеток и половой отбор, могут быть одними из основных молекулярных механизмов. Известно, что большая часть анаболизма у самок направлена на продукцию яиц [52], а ограничение питания приводит к снижению репродуктивной активности. Также известно, что самцы едят меньше, чем самки [52], что может сказываться при фармакологических и диетических обработках мух. Следовательно, манипуляции с окружающей средой, влияющие на продолжительность жизни, часто оказывают разное влияние на самцов и самок. Так и в нашем исследовании самцы и самки отреагировали по-разному на добавление в рацион экстракта аронии. Однако молекулярные механизмы таких различий в реакции самцов и самок на различные воздействия пока еще до конца не изучены.

## Заключение

В проведенном исследовании было обнаружено, что этанольный экстракт черноплодной рябины (*Sorbaronia mitschurinii*) увеличивает продолжительность жизни самок и самцов линии *elav[c155]-Gal4>UAS-Aβ42*, которая является моделью болезни Альцгеймера у дрозофилы. Экстракт также статистически значимо увеличивает максимальную продолжительность жизни родительских линий самок *elav[c155]-Gal4* и самцов *UAS-Aβ42*. Таким образом, полученные результаты указывают на нейропротекторный

Effect of chokeberry extract on the lifespan of *Drosophila* model of Alzheimer's disease

Вариант	Пол	M (сут)	dM (%)	МК	ЛР	Ф	90% (сут)	d90% (%)	ВА	Ф	n
<i>elav<sup>c155</sup>-Gal4</i>											
контроль	♂	54					61				324
10 мг/мл	♂	51	-5,6	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	61	0	p > 0,05	p > 0,05	302
контроль	♀	33					50				312
10 мг/мл	♀	33	0	p < 0,05	p < 0,01	p > 0,05	54	+8	p < 0,001	p < 0,001	293
<i>UAS-Aβ42</i>											
контроль	♂	40					45				318
10 мг/мл	♂	40	0	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	47	+4,4	p < 0,0001	p < 0,0001	313
контроль	♀	47					56				318
10 мг/мл	♀	49	+4,3	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	55	-1,8	p > 0,05	p > 0,05	313
<i>elav[c155]-Gal4/UAS-Aβ42</i>											
контроль	♂	26					36				323
10 мг/мл	♂	26,5	+1,9	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,00001	35	-2,8	p < 0,0001	p < 0,001	318
контроль	♀	30					36				320
10 мг/мл	♀	33	+10	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,000001	40	+11,1	p < 0,0001	p < 0,001	318

Примечание. M – медианная продолжительность жизни; 90 % – возраст 90 % смертности (максимальная продолжительность жизни); dM – разница в медианной продолжительности жизни; d90 % – разница смертности в возрасте 90 %; МК – критерий Мантеля-Кокса; ГБВ – Критерий Гехана-Бреслоу-Вилкоксона; ЛР – Логранг тест; Ф – точный критерий Фишера; ВА – тест Ванг-Аллисона.

Условные обозначения: n – количество мух; ♂ – самцы; ♀ – самки.

Note. M – median lifespan; 90 % – age of 90 % mortality (maximum lifespan); dM – difference in median lifespan; d90 % – difference in mortality at the age of 90 %; МК – Mantel-Cox criterion; ГБВ – Gehan-Breslow-Wilcoxon test; ЛР – Logrank test; Ф – Fisher's exact test; ВА – Wang-Allison test.

Symbols. n – number of flies; ♂ – males; ♀ – females.

потенциал экстракта черноплодной рябины на модели *Drosophila melanogaster* с повышенным уровнем бета-амилоида человека Aβ42.

### Литература / References

- Tuso, P. J. Nutritional update for physicians: plant-based diets / P. J. Tuso, M. H. Ismail, B. P. Ha, C. Bartolotto // Perm J. – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 61-66.
- Leitzmann, C. Characteristics and health benefits of phytochemicals / C. Leitzmann // Forsch Komplementmed. – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 69-74.
- Del Rio, D. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases / D. Del Rio, A. Rodriguez-Mateos, J. P. Spencer, M. Tognolini, G. Borges [et al.] // Antioxid Redox Signal. – 2013. – Vol. 18, № 14. – P. 1818-1892.
- Mekinić, I.G. Antioxidant and antimicrobial potential of phenolic metabolites from traditionally used Mediterranean herbs and spices / I. G. Mekinić, D. Skroza, I. Ljubenković, V. Katalinić, V. Šimat // Foods. – 2019. – Vol. 8, № 11.
- Platonova, E. Y. Black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) extracts in terms of geroprotector criteria / E.Y. Platonova, M.V. Shaposhnikov, H.-Y. Lee, J.-H. Lee, K.-J. Min [et al.] // Trends in Food Science & Technology. – 2021. – Vol. 114 – P. 570-584.
- Jurendić, T. *Aronia melanocarpa* products and by-products for health and nutrition: A review / T. Jurendić, M. Ščetar // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 7.
- Denev, P. N. Bioavailability and antioxidant activity of black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) polyphenols: *in vitro* and *in vivo* evidences and possible mechanisms of action: A review / P. N. Denev, C. G. Kratchanov, M. Ciz, A. Lojek, M. G. Kratchanova // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. – 2012. – Vol. 11, № 5. – P. 471-489.
- Dufour, C. Cellular antioxidant effect of an aronia extract and its polyphenolic fractions enriched in proanthocyanidins, phenolic acids, and anthocyanins / C. Dufour, J. A. Villa-Rodriguez, C. Furger, J. Lessard-Lord, C. Gironde [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2022. – Vol. 11, № 8.
- Pilipović, K. Plant-based antioxidants for prevention and treatment of neurodegenerative diseases: phytotherapeutic potential of *Laurus nobilis*, *Aronia melanocarpa*, and celastrol / K. Pilipović, R. Jurišić Grubešić, P. Dolenc, N. Kučić, L. Juretić [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2023. – Vol. 12, № 3.
- Daskalova, E. *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot fruit juice reveals neuroprotective effect and improves cognitive and locomotor functions of aged rats / E. Daskalova, S. Delchev, M. Topolov, S. Dimitrova, Y. Uzunova [et al.] // Food Chem Toxicol. – 2019. – Vol. 132 – P. 110674.
- Valcheva-Kuzmanova, S. Anxiolytic-like effect of *Aronia melanocarpa* fruit juice in rats / S. Valcheva-Kuzmanova, M. Zhelyazkova-Savova // Methods Find Exp Clin Pharmacol. – 2009. – Vol. 31, № 10. – P. 651-654.
- Tomić, M. Reduction of anxiety-like and depression-like behaviors in rats after one month of drinking *Aronia melanocarpa* berry juice / M. Tomić, Đ. Ignjatović, G. Tovilović-Kovačević, D. Krstić-Milošević, S. Ranković [et al.] // Food Funct. – 2016. – Vol. 7, № 7. – P. 3111-3120.
- Jo, A. R. Effects of aronia extract on lifespan and age-related oxidative stress in *Drosophila melanogaster* /

- A. R. Jo, J. Y. Imm // Food Sci Biotechnol. – 2017. – Vol. 26, № 5. – P. 1399-1406.
14. Wei, J. Anthocyanins from black chokeberry (*Aronia melanocarpa* Elliot) delayed aging-related degenerative changes of brain / J. Wei, G. Zhang, X. Zhang, D. Xu, J. Gao [et al.] // J Agric Food Chem. – 2017. – Vol. 65, № 29. – P. 5973-5984.
  15. Fernández-Rivas, M. Fruit and vegetable allergy / M. Fernández-Rivas // Chem Immunol Allergy. – 2015. – Vol. 101. – P. 162-170.
  16. Lee, H.Y. Neuroprotective effect of *Aronia melanocarpa* extract against glutamate-induced oxidative stress in HT22 cells / H. Y. Lee, J. B. Weon, G. Ryu, W. S. Yang, N. Y. Kim [et al.] // BMC Complement Altern Med. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 207.
  17. Tsuda, L. Alzheimer's disease model system using *Drosophila* / L. Tsuda, Y. M. Lim // Adv Exp Med Biol. – 2018. – Vol. 1076 – P. 25-40.
  18. Iijima, K. Abeta42 mutants with different aggregation profiles induce distinct pathologies in *Drosophila* / K. Iijima, H. C. Chiang, S. A. Hearn, I. Hakker, A. Gatt [et al.] // PLoS One. – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. e1703.
  19. Rekatsina, M. Pathophysiology and therapeutic perspectives of oxidative stress and neurodegenerative diseases: A narrative review / M. Rekatsina, A. Paladini, A. Piroli, P. Zis, J. V. Pergolizzi [et al.] // Adv Ther. – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 113-139.
  20. Boyd, R. J. Neuroinflammation represents a common theme amongst genetic and environmental risk factors for Alzheimer and Parkinson diseases / R. J. Boyd, D. Avramopoulos, L. L. Jantzie, A. S. McCallion // J Neuroinflammation. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 223.
  21. Uddin, M.S. Neuroprotective role of polyphenols against oxidative stress-mediated neurodegeneration / M. S. Uddin, A. Al Mamun, M. T. Kabir, J. Ahmad, P. Jeandet [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2020. – Vol. 886 – P. 173412.
  22. Yaribeygi, H. The underlying role of oxidative stress in neurodegeneration: A mechanistic review / H. Yaribeygi, Y. Panahi, B. Javadi, A. Sahebkar // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 207-215.
  23. Liu, Z. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: From molecular mechanisms to clinical applications / Z. Liu, T. Zhou, A. C. Ziegler, P. Dimitrion, L. Zuo // Oxid Med Cell Longev. – 2017. – Vol. 2017 – P. 2525967.
  24. Afzal, M. Anthocyanins potentially contribute to defense against Alzheimer's disease / M. Afzal, A. Redha, R. Al-Hasan // Molecules. – 2019. – Vol. 24, № 23.
  25. Suresh, S. Anthocyanin as a therapeutic in Alzheimer's disease: A systematic review of preclinical evidences / S. Suresh, R. F. Begum, A. Singh // Ageing Research Reviews. – 2022. – Vol. 76 – P. 101595.
  26. Platonova, E. Y. Geroprotective effects of *Sorbaronia mitschurinii* fruit extract on *Drosophila melanogaster* / E. Y. Platonova, N. V. Zemskaya, M. V. Shaposhnikov, D. A. Golubev, D. V. Kukuman [et al.] // Journal of Berry Research. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 73-92.
  27. Finelli, A. A model for studying Alzheimer's A $\beta$ 42-induced toxicity in *Drosophila melanogaster* / A. Finelli, A. Kelkar, H.-J. Song, H. Yang, M. Konsolaki // Molecular and Cellular Neuroscience. – 2004. – Vol. 26, № 3. – P. 365-375.
  28. Fleming, K. G. Criteria of learning and teaching / K. G. Fleming // Journal of Philosophy of Education. – 1980. – Vol. 14, № 1. – P. 39-51.
  29. Mantel, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration / N. Mantel // Cancer Chemother Rep. – 1966. – Vol. 50, № 3. – P. 163-170.
  30. Wang, C. Statistical methods for testing effects on "maximum lifespan" / C. Wang, Q. Li, D. T. Redden, R. Weindruch, D. B. Allison // Mech Ageing Dev. – 2004. – Vol. 125, № 9. – P. 629-632.
  31. Han, S.K. OASIS 2: 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, D. Kim, H. G. Son [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 35. – P. 56147-56152.
  32. Hosseinian, F. S. Saskatoon and wild blueberries have higher anthocyanin contents than other Manitoba berries / F. S. Hosseinian, T. Beta // J Agric Food Chem. – 2007. – Vol. 55, № 26. – P. 10832-10838.
  33. Sigurdson, G. T. Cis-trans configuration of coumaric acid acylation affects the spectral and colorimetric properties of anthocyanins / G. T. Sigurdson, P. Tang, M. M. Giusti // Molecules. – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. 598.
  34. Jurikova, T. Fruits of black chokeberry *Aronia melanocarpa* in the prevention of chronic diseases / T. Jurikova, J. Mlcek, S. Skrovankova, D. Sumczynski, J. Sochor [et al.] // Molecules. – 2017. – Vol. 22, № 6. – P. 944.
  35. Ertan, K. Effect of sweeteners on anthocyanin stability and colour properties of sour cherry and strawberry nectars during storage / K. Ertan, M. Türkyilmaz, M. Özkan // J Food Sci Technol. – 2018. – Vol. 55, № 10. – P. 4346-4355.
  36. Ban, Y. UDP-sugar biosynthetic pathway: contribution to cyanidin 3-galactoside biosynthesis in apple skin / Y. Ban, S. Kondo, B. E. Ubi, C. Honda, H. Bessho [et al.] // Planta. – 2009. – Vol. 230, № 5. – P. 871-881.
  37. Yamaguchi, K. K. Amazon acai: chemistry and biological activities: a review / K. K. Yamaguchi, L. F. Pereira, C. V. Lamarao, E. S. Lima, V. F. da Veiga-Junior // Food Chem. – 2015. – Vol. 179 – P. 137-151.
  38. Phenolic content, antioxidant capacity and quality of chokeberry (*Aronia melanocarpa*) products / M.-T. Tolić, I. L. Jurčević, I. P. Krbavčić, K. Marković, N. Vahčić // Food Technology and Biotechnology. – 2015. – Vol. 53, № 2. – P. 171-179.
  39. Islam, M. T. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders / M. T. Islam // Neurol Res. – 2017. – Vol. 39, № 1. – P. 73-82.
  40. Fan, Z. Cyanidin 3-O- $\beta$ -galactoside alleviated cognitive impairment in mice by regulating brain energy metabolism during aging / Z. Fan, H. Wen, X. Zhang, J. Li, J. Zang // J Agric Food Chem. – 2022. – Vol. 70, № 4. – P. 1111-1121.
  41. Lee, K. P. Anti-neuroinflammatory effects of ethanolic extract of black chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.) in lipopolysaccharide-stimulated BV2 cells and ICR mice / K.P. Lee, N.H. Choi, H.S. Kim, S. Ahn, I. S. Park [et al.] // Nutr Res Pract. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 13-19.

42. Wen, H. Metformin and cyanidin 3-O-galactoside from *Aronia melanocarpa* synergistically alleviate cognitive impairment in SAMP8 mice / H. Wen, H. Tian, C. Liu, X. Zhang, Y. Peng [et al.] // *Food Funct.* – 2021. – Vol. 12, № 21. – P. 10994-11008.
43. Talavéra, S. Anthocyanins are efficiently absorbed from the stomach in anesthetized rats / S. Talavéra, C. Felgines, O. Texier, C. Besson, J. L. Lamaison [et al.] // *J Nutr.* – 2003. – Vol. 133, № 12. – P. 4178-4182.
44. Talavéra, S. Anthocyanins are efficiently absorbed from the small intestine in rats / S. Talavéra, C. Felgines, O. Texier, C. Besson, C. Manach [et al.] // *J Nutr.* – 2004. – Vol. 134, № 9. – P. 2275-2279.
45. Kay, C. D. Anthocyanins exist in the circulation primarily as metabolites in adult men / C. D. Kay, G. J. Mazza, B. J. Holub // *J Nutr.* – 2005. – Vol. 135, № 11. – P. 2582-2588.
46. Kirakosyan, A. Tissue bioavailability of anthocyanins from whole tart cherry in healthy rats / A. Kirakosyan, E. M. Seymour, J. Wolforth, R. McNish, P.B. Kaufman [et al.] // *Food Chem.* – 2015. – Vol. 171 – P. 26-31.
47. Chen, C. Oleanolic acid and ursolic acid: therapeutic potential in neurodegenerative diseases, neuropsychiatric diseases and other brain disorders / C. Chen, Q. Ai, A. Shi, N. Wang, L. Wang [et al.] // *Nutr Neurosci.* – 2023. – Vol. 26, № 5. – P. 414-428.
48. Ren, Y. Potential benefits of black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) fruits and their constituents in improving human health / Y. Ren, T. Frank, G. Meyer, J. Lei, J. R. Grebenc [et al.] // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, № 22.
49. Austad, S. N. Sex differences in lifespan / S. N. Austad, K. E. Fischer // *Cell Metab.* – 2016. – Vol. 23, № 6. – P. 1022-1033.
50. Marais, G. A. B. Sex gap in aging and longevity: can sex chromosomes play a role? / G. A. B. Marais, J. M. Gaillard, C. Vieira, I. Plotton, D. Sanlaville [et al.] // *Biol Sex Differ.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 33.
51. Brown, E. J. The Y chromosome may contribute to sex-specific ageing in *Drosophila* / E.J. Brown, A.H. Nguyen, D. Bachtrog // *Nat Ecol Evol.* – 2020. – Vol. 4, № 6. – P. 853-862.
52. Partridge, L. Dietary restriction in *Drosophila* / L. Partridge, M. D. Piper, W. Mair // *Mech Ageing Dev.* – 2005. – Vol. 126, № 9. – P. 938-950.

#### Благодарность (госзадание)

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

#### Информация об авторах:

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

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

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

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

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

#### About the authors:

**Nadezhda V. Zemskaya** – Junior Researcher at the Institute of Biology FRC Komi SC UB RAS; Scopus Author ID: 56781497800; <https://orcid.org/0000-0002-8746-0020> (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: zemskaya@ib.komisc.ru).

**Natalya R. Pakshina** – Junior Researcher at the Institute of Biology FRC Komi SC UB RAS; Scopus Author ID: 57222155424; <https://orcid.org/0000-0003-2076-0755> (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: pakshina.n.r@ib.komisc.ru).

**Elena Yu. Platonova** – Research Engineer at the Institute of Biology FRC Komi SC UB RAS; Scopus Author ID: 57217200914, <https://orcid.org/0000-0002-4632-2385> (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: platonova.e.u@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:

Земская, Н. В. Исследование нейропротекторных свойств экстракта черноплодной рябины (*\*Sorbaronia mitschurinii*) у линии *Drosophila melanogaster*, моделирующей болезнь Альцгеймера / Н. В. Земская, Н. Р. Пакшина, Е. Ю. Платонова, М. В. Шапошников, А. А. Москалев // Известия Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. Серия «Экспериментальная биология и экология». – 2023. – № 6 (64). – С. 86–93.

#### For citation:

Zemskaya, N. V. Issledovanie nejroprotektornykh svoystv ekstrakta chernoplodnoj ryabiny (*\*Sorbaronia mitschurinii*) u linii *Drosophila melanogaster*, modeliruyushchej bolezni' Al'cgejmerna [Exploring the neuroprotective effects of chokeberry (*\*Sorbaronia mitschurinii*) extract on *Drosophila melanogaster* model of Alzheimer's disease] / N. V. Zemskaya, N. R. Pakshina., E. Yu. Platonova, 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. 86–93.

Дата поступления статьи: 21.08.2023

Прошла рецензирование: 25.08.2023

Принято решение о публикации: 08.09.2023

Received: 21.08.2023

Reviewed: 25.08.2023

Accepted: 08.09.2023