

## ••• ГЕНЕТИКА ••• GENETICS •••

УДК: 612.68-019:616.152.21

### Тривалість розвитку та життя *Drosophila melanogaster* за умов личинкового розвитку при гіпоксії та гіпероксії А.В.Писарук, Г.С.Караман, Н.М.Кошель, Л.В.Мехова, О.М.Вайсерман, І.А.Козерецька, О.Г.Чака, І.Г.Літовка, М.І.Левашов

Різноманітні фактори оточуючого середовища можуть впливати на метаболічні процеси, фізіологічні параметри та на тривалість життя організму в цілому. Оскільки старіння можна розглядати як частину розвитку згідно з «онтогенетичною теорією старіння», то можна припустити, що швидкість розвитку корелює з тривалістю життя. Розуміння того, як організми реагують на різноманітні концентрації  $O_2$  є областю інтенсивного наукового вивчення. Відомо, що рівень кисню в оточуючому середовищі впливає на розміри тіла, темпи росту, темпи розвитку і тривалість клітинного циклу у *Drosophila melanogaster*, проте дані про вплив на тривалість життя залишаються суперечливими. В даному дослідженні ми вивчали вплив гіпоксії (10%  $O_2$ ) та гіпероксії (40%  $O_2$ ) на личинковій стадії розвитку в оточуючому середовищі на тривалість розвитку та життя *Drosophila*. В якості контролю використовували дрозофіл, яких утримували в атмосферному повітрі (21%  $O_2$ ). На стадії імаго всі мушки знаходилися в умовах атмосферного повітря. Результати представляли у вигляді кривих виживання і розраховували середню та максимальну тривалість життя. Тривалість розвитку *Drosophila melanogaster*, яких утримували в умовах гіпоксії, збільшувалась на одну добу порівняно з контролем і не змінювалась при гіпероксії. Середня та максимальна тривалість життя достовірно зменшувалась при гіпероксії (середня – на 17% у самців і 10% у самок, максимальна – на 17% у самців,  $p < 0,001$ ). Гіпоксія по-різному впливала на самців і самок. Середня тривалість життя самців достовірно не змінювалась, а максимальна – збільшувалась на 11% ( $p < 0,001$ ). У самок гіпоксія в період розвитку призводила до зниження середньої тривалості життя на 18% і максимальної – на 8%. Отримані в ході нашого дослідження дані дозволяють зробити висновок, що концентрація кисню в оточуючому середовищі на стадії розвитку дрозофіл достовірно впливає на їх ТЖ на стадії імаго, що можна пояснити епігенетичними механізмами. Гіпероксія на стадії розвитку несприятливо впливала на тривалість життя дрозофіл, мабуть, внаслідок шкідливої дії вільнорадикальних процесів. Виявлено міжстатеві відмінності ефектів гіпоксії на стадії розвитку. Якщо у самок вона призводила тільки до негативних ефектів, то у самців розвиток в умовах гіпоксії призводив до продовження життя, можливо, за рахунок явища гормезису.

**Ключові слова:** *Drosophila melanogaster*, гіпоксія, гіпероксія, тривалість життя, тривалість розвитку.

### Development and lifespan duration of *Drosophila melanogaster* at the larval development under hypoxia and hyperoxia

А.В.Писарук, Н.С.Караман, Н.М.Кошель, Л.В.Мехова, А.М.Вайсерман, І.А.Козерецька, О.Г.Чака, І.Г.Літовка, М.І.Левашов

Various environmental factors can affect metabolic processes, physiological parameters and the lifespan of the whole organism. Since aging can be considered as part of development in accordance with the "developmental theory of aging", we can assume that development duration correlates with adult lifespan. Understanding how organisms react to different concentrations of  $O_2$  is an area of intense scientific study. It is known that ambient oxygen level affects body size, growth and development rates, cell cycle duration in *Drosophila melanogaster*, but data on the impact on lifespan remain controversial. In this study, we studied the influence of hypoxia (10%  $O_2$ ) and hyperoxia (40%  $O_2$ ) at the larval stage of development on the duration of *Drosophila* development and lifespan. *Drosophila* kept in atmospheric air (21%  $O_2$ ) was used as control. At the imago stage all the flies were kept in atmospheric air conditions. The results were presented as survival curves and average and maximum lifespan were calculated. The development duration of *Drosophila melanogaster*, which were kept under hypoxia, increased by one day compared to control and did not change at hyperoxia. Average and maximum life span significantly decreased at hyperoxia (average – by 17% in males and 10% in females, maximum – by 17% in males,  $p < 0,001$ ). Hypoxia in different ways influenced males and females. The average lifespan of males did not significantly change and the maximum – increased by 11% ( $p < 0,001$ ). In females, hypoxia during development led to a decrease in average lifespan by 18% and in maximum life span by 8%. The data obtained during our investigation allow us to conclude that the concentration of oxygen in the environment at the stage of development of *Drosophila* affects their life expectancy at the stage of imago, which can be explained by epigenetic mechanisms. Hyperoxia at the developmental stage adversely affected the life expectancy of fruit flies, probably due to the adverse effects of

free-radical processes. Sex differences in the effects of hypoxia at the developmental stage were revealed. In female flies, it led to negative effects, while in males development under hypoxic conditions extended life span, probably due to the phenomenon of hormesis.

**Key words:** *Drosophila melanogaster*, hypoxia, hyperoxia, life span, development duration.

**Продолжительность развития и жизни *Drosophila melanogaster* в условиях личиночного развития при гипоксии и гипероксии**  
**А.В.Писарук, А.С.Караман, Н.М.Кошель, Л.В.Мехова, А.М.Вайсерман, И.А.Козерецкая, Е.Г.Чака, И.Г.Литовка, М.И.Левашов**

Различные факторы окружающей среды могут влиять на метаболические процессы, физиологические параметры и на продолжительность жизни организма в целом. Поскольку старение можно рассматривать как часть развития согласно «онтогенетической теории старения», можно предположить, что скорость развития коррелирует с продолжительностью жизни. Понимание того, как организмы реагируют на различные концентрации  $O_2$ , является областью интенсивного научного изучения. Известно, что уровень кислорода в окружающей среде влияет на размеры тела, темпы роста, темпы развития и длительность клеточного цикла у *Drosophila melanogaster*, однако данные о влиянии на продолжительность жизни остаются противоречивыми. В данном исследовании мы изучали влияние гипоксии (10%  $O_2$ ) и гипероксии (40%  $O_2$ ) на личиночной стадии развития в окружающей среде на продолжительность развития и жизни *Drosophila*. В качестве контроля использовали дрозофил, которых содержали в атмосферном воздухе (21%  $O_2$ ). На стадии имаго все мушки находились в условиях атмосферного воздуха. Результаты представляли в виде кривых выживания и рассчитывали среднюю и максимальную продолжительности жизни. Продолжительность развития *Drosophila melanogaster*, которых содержали в условиях гипоксии, увеличивалась на одни сутки по сравнению с контролем, и осталась без изменений при гипероксии. Средняя и максимальная продолжительность жизни достоверно уменьшалась при гипероксии (средняя – на 17% у самцов и 10% у самок, максимальная – на 17% у самцов,  $p < 0,001$ ). Гипоксия по-разному влияла на самцов и самок. Средняя продолжительность жизни самцов достоверно не менялась, а максимальная – увеличивалась на 11% ( $p < 0,001$ ). У самок гипоксия в период развития приводила к снижению средней продолжительности жизни на 18% и максимальной – на 8%. Полученные в ходе нашего исследования данные позволяют сделать вывод, что концентрация кислорода в окружающей среде на стадии развития дрозофил достоверно влияет на их продолжительность жизни на стадии имаго, что можно объяснить эпигенетическими механизмами. Гипероксия на стадии развития неблагоприятно влияла на продолжительность жизни дрозофил, вероятно, вследствие вредного воздействия свободно-радикальных процессов. Выявлены межполовые различия эффектов гипоксии на стадии развития. Если у самок она приводила только к негативным эффектам, то у самцов развитие в условиях гипоксии продлеvalo жизнь, возможно за счет явления гормезиса.

**Ключевые слова:** *Drosophila melanogaster*, гипоксия, гипероксия, продолжительность жизни, продолжительность развития.

### Вступ

Відомо, що кисень відіграє головну роль у виробництві АТФ у аеробних організмів, окислюючи такі субстрати, як глюкоза і жирні кислоти. В той же час, в процесі тканинного дихання в мітохондріях, як побічний продукт, утворюються активні форми кисню, які можуть індукувати кумулятивні окислювальні пошкодження біомолекул. Вільно-радикальна теорія старіння постулює вирішальну роль цих процесів у розвитку вікових змін організму. Низкою експериментальних робіт на *Drosophila* було показано, що високий вміст кисню в середовищі істотно скорочує тривалість життя імаго (Philpott et al., 1974; Sohal et al., 1993; Baret et al., 1994; Mockett et al., 1999). Виходячи з цієї концепції, гіпоксія повинна продовжувати життя. Однак, результати досліджень впливу гіпоксії на тривалість життя дрозофіл суперечливі (Vigne, Frelin, 2006; Strehler, 1962). Аналіз цих результатів показує, що вплив атмосферного кисню на тривалість життя може мати нелінійний характер, а саме параболічну форму.

Різні організми характеризуються різною фізіологічною відповіддю на зміни рівня кисню в атмосфері, а коливання вмісту вільних форм кисню також спричиняють різні ефекти на молекулярному рівні. Більшість комах реагують на зміни вмісту кисню в атмосфері шляхом модифікацій ступеня спіракулярного відкриття, конвективної вентиляції та рівня рідини в трахеї (Harrison et al., 2006). Крім того, гіпоксичний вплив під час розвитку викликає індукцію чинника HIF (Hypoxia Inducible Factor – гіпоксія-індукуючий фактор), який опосередковує низку відповідей на гіпоксію, включаючи проліферацію і ріст клітин трахеї (Centanin et al., 2008; Lavista-Llanos et al.,

2002). Такі різноманітні фізіологічні та біохімічні реакції організму на вміст кисню в середовищі не дозволяють однозначно передбачити те, як гіпероксія і гіпоксія впливатимуть на окислювальний стрес і старіння. Розвиток дрозофіл на личинковій стадії в гіпоксичних умовах призводить до збільшення у них діаметра та кількості трахеальних трубок (Henry, Harrison, 2004; Jarecki et al., 1999), що потенційно може призвести до більш високого вмісту кисню в тканинах за будь-якого його рівня в середовищі, що може спричинити і ріст продукції вільних радикалів, і, як наслідок, скорочення тривалості життя.

Показано, що на розміри імаго впливає рівень кисню в середовищі, де розвиваються личинки. Так, за вмісту кисню менше 21% розмір тіла дрозофіл лінійно зменшується (Pesk, Maddrell, 2005), а вище 21% дещо збільшується (Frazier et al., 2001). Можливо, що ці відмінності в розмірах тіла імаго можуть впливати на швидкість старіння через пов'язані з ними зміни в швидкості метаболізму. Рівень атмосферного кисню також може впливати на концентрації ферментів антиоксидантного захисту (Benedetti et al., 2004; Magalhaes et al., 2004) і на гени і ферменти, які беруть участь у відновленні окисного пошкодження. Нарешті, можливо, що окислювальний негативний ефект, пов'язаний з підвищеним вмістом кисню в атмосфері, в якій розвиваються личинки, є кумулятивним і спричиняє вплив на стадії імаго, зменшуючи тривалість життя дорослих особин. Хоча більшість тканин дорослих мух розвиваються з імагінальних дисків, деякі тканини формуються безпосередньо з ювенільних клітин (Weaver, Krasnow, 2008), що дозволяє передбачити наявність механізмів передачі окисного пошкодження від личинок до дорослих особин дрозофіл.

Результати багатьох досліджень свідчать, що тривалість життя організму може бути «запрограмованою» такими чинниками, як харчування або інші фактори оточуючого середовища на стадії розвитку (Vaiserman, 2014, 2015a, 2015b; Vaiserman et al., 2014; Vaiserman, Voitenko, 2003). В контексті цього активно вивчається «онтогенетична теорія старіння» (The Developmental Theory of Ageing), запропонована Лінтсом в 1978 році (De Magalhaes, 2012; Walker, 2011; Lints, 1978), зокрема на експериментальній моделі плодової мушки *D. melanogaster*. У таких дослідженнях швидкість розвитку мух модифікують шляхом варіювання температури або концентрації дріжджового екстракту в поживному середовищі (ПС) личинок.

Довготривалі епігенетичні зміни експресії генів, викликані факторами оточуючого середовища на ранніх стадіях розвитку організму, останнім часом розглядаються як можливий механізм фізіологічної адаптації. Більшість доказів на користь цієї концепції отримано на експериментальних моделях гризунів (Langley-Evans, 2015; Tarry-Adkins, Ozanne, 2014) і в епідеміологічних дослідженнях (Vaiserman, 2015a, 2015b). Однак таких досліджень на дрозофілі значно менше. Так, було встановлено, що продовження життя, обумовлене личинковим «перенаселенням», супроводжується підвищенням рівня експресії гена *Hsp70* (білки теплового шоку 70) і збільшенням стійкості до теплового шоку в імаго (Tarry-Adkins, Ozanne, 2014). У дослідженні Вайсерман із співавторами (Vaiserman et al., 2014) обмеження харчування на личинкових стадіях *D. melanogaster* призводило до збільшення тривалості життя (ТЖ) і підвищення рівня експресії гена *InR* (інсуліновий рецептор), від якого залежить ТЖ плодових мушок.

Згідно з «онтогенетичною теорією старіння» цей процес слід розглядати як частину розвитку, яка настає після стадій росту та диференціації клітин (Lints, 1978). Тому передбачається, що швидкість розвитку повинна корелювати з ТЖ. Відомо, що інтенсивність тканинного дихання, а отже і всіх метаболічних процесів, залежить від концентрації кисню в тканинах. Зміни швидкості метаболізму, в свою чергу, можуть впливати на тривалість розвитку. Тому метою цього дослідження було вивчення впливу різних концентрацій кисню ( $O_2$ ) в оточуючому середовищі дрозофіл на стадії личинкового розвитку на тривалість їх розвитку та життя.

#### **Об'єкти та методи дослідження**

Експеримент проводили на лінії дикого типу *Oregon-R D. melanogaster*. Лінія була отримана з колекції Київського національного університету імені Тараса Шевченка. На стадії розвитку (личинок і лялечок) утримували за різної концентрації  $O_2$  в оточуючому середовищі. Одну групу дрозофіл (група I) утримували в умовах гіпоксії ( $O_2=10\%$ ), а іншу (група III) – гіпероксії ( $O_2=40\%$ ). Контрольна група (група II) дрозофіл розвивалася в умовах атмосферного повітря ( $O_2=21\%$ ). Контейнери з дрозофілами I та III груп розташовували в герметичних камерах, в які подавали відповідну газову суміш зі швидкістю 2,5 см<sup>3</sup>/с. Подачу газової суміші здійснювали з балону,

швидкість подачі регулювали ротаметром. Контроль вмісту кисню в герметичних камерах здійснювали за допомогою газоаналізатора МИК-М.

На стадії імаго всіх мушок утримували в умовах атмосферного повітря, при температурі 25°C, відносній вологості повітря 70% і 12-годинних періодах чергування світла і темряви, на стандартному поживному середовищі (манна крупа, цукор, дріжджі, агар-агар та пропіонова кислота).

У кожній групі середню тривалість розвитку від яйця до імаго визначали як проміжок від середнього часу періоду яйцекладіння до середнього часу періоду появи дорослих особин. Яйцекладіння тривало приблизно 4–5 годин, отже, культура дрозофіл була синхронізована. Вилуплення імаго тривало близько доби. На 3 добу імаго розділяли за статтю і розсаджували в окремі пробірки по 25 особин на кожну (10 повторів на групу) для проведення тесту на тривалість життя. Показник ТЖ в групах визначали в десяти повторах (всього було 250 особин кожної статі на групу). Через день дрозофіл пересаджували в пробірки зі свіжим ПС, при цьому мертвих комах видаляли, підраховуючи їх кількість. Протягом експерименту під час пересадки 3 самці і 4 самки з технічних причин були втрачені. Такі маніпуляції повторювали до загибелі останньої особини. Після цього розраховували середню тривалість життя (СТЖ) самок і самців дрозофіли. Показник максимальної тривалості життя (МТЖ) визначали як СТЖ 10% мушок, які найдовше прожили в кожній групі.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували програму Statistica 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). Статистичну значущість показників визначали за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу ANOVA (Le Bourg, 2014) з подальшими апостеріорними співставленнями груп (Tukey HSD post hoc tests). Варіаційна статистика для даних приведена у вигляді – середнє значення  $\pm$  стандартна похибка. Відмінності вважалися значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Результати проведених досліджень показали, що тривалість розвитку дрозофіл збільшувалася в середньому на 1 добу в умовах гіпоксії. Це можна пояснити тим, що дефіцит кисню уповільнює клітинне дихання і напрацювання енергії, необхідної для зростання мушок. В даному випадку дія гіпоксії аналогічна зниженню температури оточуючого середовища, за якого також сповільнюється метаболізм (Караман та ін., 2018).

В умовах гіпероксії тривалість розвитку дрозофіл не змінювалася. Мабуть, за високої концентрації кисню в оточуючому середовищі не відбувається збільшення клітинного дихання, оскільки воно вже є максимальним при диханні атмосферним повітрям, або відображається токсична дія високої концентрації  $O_2$ , що викликає оксидативне пошкодження мітохондріальних ферментів.

Побудовані нами криві виживання дрозофіл (рис. 1, 2), розвиток яких проходив за різної концентрації кисню в оточуючому середовищі, свідчать про істотний вплив цього фактора на тривалість життя мушок. Так, у самців крива виживання в групі дрозофіл, які розвивалися при гіпероксії, зміщується вліво, що свідчить про меншу тривалість життя цих особин. У групі дрозофіл, які розвивалися при гіпоксії, крива виживання практично збігається з контрольною, за винятком її кінцевої частини, де спостерігається збільшення частки мух «довгожителів». У самок крива виживання в групі «гіпероксія» зміщена вліво при порівнянні з контрольною групою, що ілюструє зменшену тривалість життя мушок. У той же час, за розвитку в умовах гіпоксії, самки дрозофіл, на відміну від самців, стають менш життєздатними і вмирають швидше, ніж у контрольній групі.

Розрахунок середньої і максимальної тривалості життя дрозофіл різних груп (табл.) свідчить, що ці показники достовірно зменшуються при гіпероксії (СТЖ на 17% у самців і 10% у самок, МТЖ на 17% у самців,  $p < 0,001$ ). Гіпоксія по-різному впливає на самок і самців. СТЖ самців достовірно не змінювалася, а МТЖ – збільшилась на 11%. У самок гіпоксія в період розвитку привела до зниження СТЖ на 18%, МТЖ – на 8%.

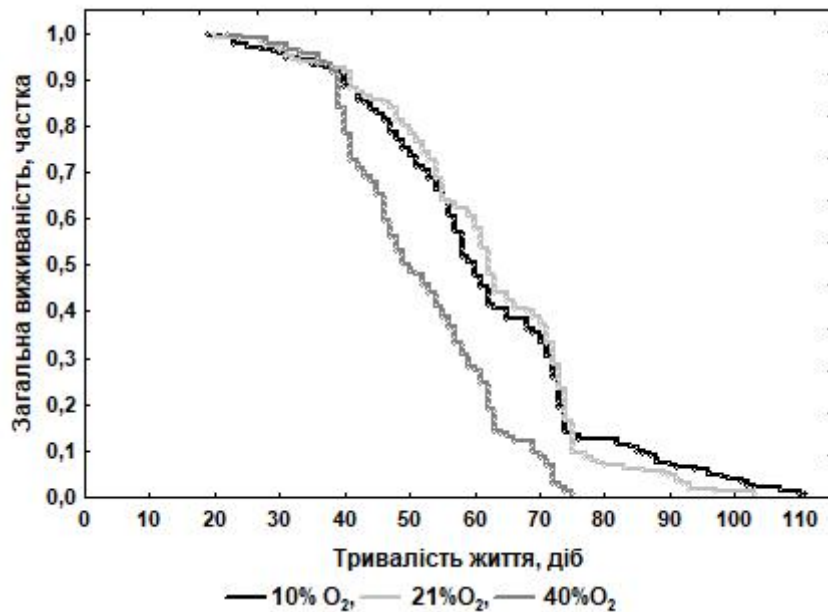


Рис. 1. Криві виживаності самців дрозофіли, личинковий розвиток яких проходив за різної концентрації кисню в оточуючому середовищі (попарне порівняння Log-Rank Test)

Примітка. Групи, між якими є статистично достовірна різниця:

- при попарному порівнянні групи III ( $O_2=40\%$ ) з контрольною групою II ( $O_2=21\%$ )  $p<0,001$ ;
- при попарному порівнянні групи I ( $O_2=10\%$ ) з групою III ( $O_2=40\%$ )  $p<0,001$ .

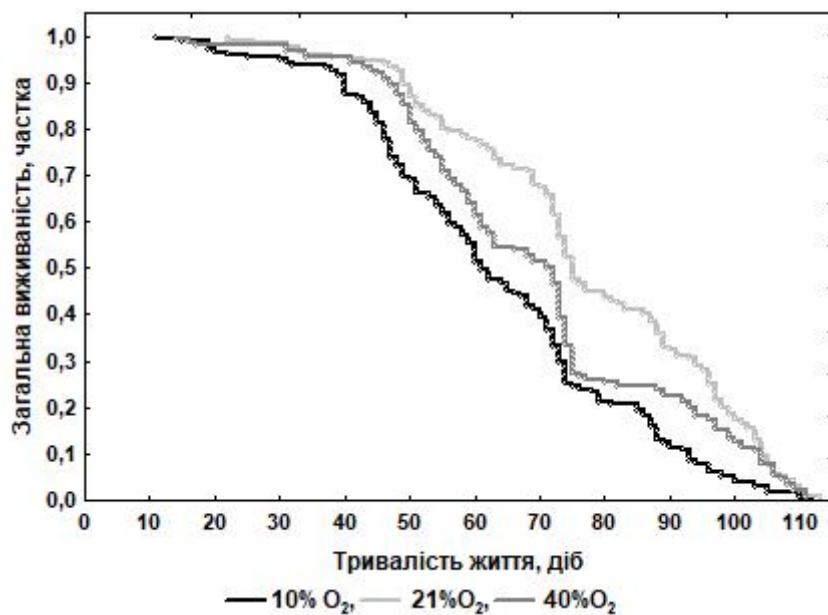


Рис. 2. Криві виживаності самок дрозофіли, личинковий розвиток яких проходив за різної концентрації кисню в оточуючому середовищі (попарне порівняння Log-Rank Test)

Примітка. Групи, між якими є статистично достовірна різниця:

- при попарному порівнянні групи I ( $O_2=10\%$ ) з контрольною групою II ( $O_2=21\%$ )  $p<0,001$ ;
- при попарному порівнянні групи III ( $O_2=40\%$ ) з контрольною групою II ( $O_2=21\%$ )  $p<0,05$ ;
- при попарному порівнянні групи I ( $O_2=10\%$ ) з групою III ( $O_2=40\%$ )  $p<0,05$ .

Таблиця.

Середня і максимальна тривалість життя (СТЖ, МТЖ) *D. melanogaster*, личинковий розвиток яких проходив за різної концентрації кисню в оточуючому середовищі

Стать	Самці			Самки		
	Медіана, діб	СТЖ, діб	МТЖ, діб	Медіана, діб	СТЖ, діб	МТЖ, діб
Група I (O <sub>2</sub> =10%)	60	61,18±1,26 (+1,1)	96,05±1,80* (-11,2)	61	63,22±1,59* (+18,3)	99,00±1,49* (+8,2)
Група II (O <sub>2</sub> =21%)	62	61,83±1,23	86,35±2,04	75	77,40±1,51	107,90±0,62
Група III (O <sub>2</sub> =40%)	50	51,46±0,89* (+16,8)	71,75±0,41* (+16,9)	71,5	69,86±1,77* (+9,7)	105,95±0,75 (+1,8)

Примітка: у дужках зазначені зміни відносно контролю (O<sub>2</sub>=21%) у відсотках; \**p*<0,001 (Tukey HSD post hoc tests)

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що концентрація кисню в оточуючому середовищі на стадії розвитку дрозофіл достовірно впливає на їх ТЖ на стадії імаго, що можна пояснити епігенетичними механізмами. Гіпероксія на стадії розвитку несприятливо впливає на ТЖ дрозофіл, мабуть, внаслідок шкідливої дії вільно-радикальних процесів. Виявлено міжстатеві відмінності ефектів гіпоксії на стадії розвитку. Якщо у самок вона призводить тільки до негативних ефектів, то у самців розвиток в умовах гіпоксії може призводити до продовження життя, можливо за рахунок явища гормезису.

#### Список літератури / References

- Караман Г.С., Вайсерман О.М., Писарук А.В. та ін. Вплив температури на личинковій стадії розвитку на тривалість життя *Drosophila melanogaster* // Фактори експериментальної еволюції організмів. – Київ, 2018. – Т.22. – С. 51–55. /Karaman A.S., Vaiserman A.M., Pisaruk A.V. et al. Influence of the temperature during the larval stage of development on lifespan in *Drosophila melanogaster* // Factors in experimental evolution of organisms. – Kyiv, 2018. – Vol.22. – P. 51–55./
- Baret P., Fouarge A., Bullens P., Lints F.A. Life-span of *Drosophila melanogaster* in highly oxygenated atmospheres // Mech. Ageing Dev. – 1994. – Vol.76. – P. 25–31.
- Benedetti S., Lamorgese A., Piersantelli M. et al. Oxidative stress and antioxidant status in patients undergoing prolonged exposure to hyperbaric oxygen // Clin. Biochem. – 2004. – Vol.37. – P. 312–317.
- Centanin L., Dekanty A., Romero N. et al. Cell autonomy of HIF effects in *Drosophila*: tracheal cells sense hypoxia and induce terminal branch sprouting // Dev. Cell. – 2008. – Vol.14. – P. 547–558.
- De Magalhaes J.P. Programmatic features of aging originating in development: aging mechanisms beyond molecular damage? // FASEB J. – 2012. – Vol.26, no. 12. – P. 4821–4826.
- Frazier M.R., Woods H.A., Harrison J.F. Interactive effects of rearing temperature and oxygen on the development of *Drosophila melanogaster* // Physiol. Biochem. Zool. – 2001. – Vol.74. – P. 641–650.
- Harrison J., Frazier M.R., Henry J.R. et al. Responses of terrestrial insects to hypoxia or hyperoxia // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2006. – Vol.154. – P. 4–17.
- Henry J.R., Harrison J.F. Plastic and evolved responses of larval tracheae and mass to varying atmospheric oxygen content in *Drosophila melanogaster* // J. Exp. Biol. – 2004. – Vol.207. – P. 3559–3567.
- Jarecki J., Johnson E., Krasnow M.A. Oxygen regulation of airway branching in *Drosophila* is mediated by branchless FGF // Cell. – 1999. – Vol.99. – P. 211–220.
- Langley-Evans S.C. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review // J. Hum. Nutr. Diet. – 2015. – Vol.28, suppl 1. – P. 1–14.
- Lavista-Llanos S., Centanin L., Irisarri M. et al. Control of the hypoxic response in *Drosophila melanogaster* by the basic helix-loop-helix PAS protein similar // Mol. Cell. Biol. – 2002. – Vol.22. – P. 6842–6853.
- Le Bourg E. Limitations of log-rank tests for analysing longevity data in biogerontology // Biogerontology. – 2014. – Vol.15, no. 4. – P. 401–405.
- Lints F.A. Genetics and ageing. Interdisciplinary topics in gerontology. – Basel; New York: Karger, 1978. – P.124.

- Magalhaes J., Ascensao A., Viscor G. et al. Oxidative stress in humans during and after 4h of hypoxia at a simulated altitude of 5500m // *Aviat. Space. Environ. Med.* – 2004. – Vol.75. – P. 16–22.
- Mockett R.J., Sohal R.S., Orr W.C. Overexpression of glutathione reductase extends survival in transgenic *Drosophila melanogaster* under hyperoxia but not normoxia // *Faseb J.* – 1999. – Vol.13. – P. 1733–1742.
- Peck L.S., Maddrell S.H. Limitation of size by hypoxia in the fruit fly *Drosophila melanogaster* // *J. Exp. Zool. A Comp. Exp. Biol.* – 2005. – Vol.303. – P. 968–975.
- Philpott D.E., Bensch K.G., Miquel J. Life span and fine structural changes in oxygen-poisoned *Drosophila melanogaster* // *Aerosp. Med.* – 1974. – Vol.45. – P. 283–289.
- Sohal R.S., Agarwal S., Dubey A., Orr W.C. Protein oxidative damage is associated with life expectancy of houseflies // *Proc. Natl. Acad. Sci. – USA.* – 1993. – Vol.90. – P. 7255–7259.
- Strehler B. The distribution of cellular aging // In *Time, Cells, and Aging.* – New York: Academic Press 1962. – P. 33–85.
- Tarry-Adkins J.L., Ozanne S.E. The impact of early nutrition on the ageing trajectory // *Proc. Nutr. Soc.* – 2014. – Vol.73, no. 2. – P. 289–301.
- Vaiserman A.M. Early-life nutritional programming of longevity // *J. Dev. Orig. Health Dis.* – 2014. – Vol.5, no. 5. – P. 325–338.
- Vaiserman A.M. Epidemiologic evidence for association between adverse environmental exposures in early life and epigenetic variation: a potential link to disease susceptibility? // *Clin. Epigenetics.* – 2015b. – Vol.7. – P.96.
- Vaiserman A.M. Epigenetic programming by early-life stress: Evidence from human populations // *Dev. Dyn.* – 2015a. – Vol.244, no. 3. – P. 254–265.
- Vaiserman A.M., Koljada A.K., Zabuga O.G. Effect of dietary restriction during development on the level of expression of longevity-associated genes in *Drosophila melanogaster* // *Advances in Gerontology.* – 2014. – Vol.4, no. 3. – P. 193–196.
- Vaiserman A.M., Voitenko V.P. Early programming of adult longevity: demographic and experimental studies // *J. Anti Aging Med.* – 2003. – Vol.6, no. 1. – P. 11–20.
- Vigne P., Frelin C. A low protein diet increases the hypoxic tolerance in *Drosophila* // *PLoS ONE.* – 2006. – Vol.1. – P.e56.
- Walker R.F. Developmental theory of aging revisited: focus on causal and mechanistic links between development and senescence // *Rejuv. Res.* – 2011. – Vol.14. – P. 429–436.
- Weaver M., Krasnow M.A. Dual origin of tissue-specific progenitor cells in *Drosophila* tracheal remodeling // *Science.* – 2008. – Vol.321. – P. 1496–1499.

**Представлено: Н.П.Матійців / Presented by: N.P.Matiytsiv**

**Рецензент: В.Ю.Страшнюк / Reviewer: V.Yu.Strashnyuk**

*Подано до редакції / Received: 01.11.2018*

**About the authors:**

A.V.Pisaruk – Dmitry F.Chebotaev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Vyshgorodska Str., 67, Kyiv, Ukraine, 04114, avpisaruk54@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6832-8614>

H.S.Karaman – Taras Shevchenko National University of Kyiv, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Volodymyrska Str., 64, Kyiv, Ukraine, 01601, hannakaraman90@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3802-0512>

N.M.Koshel – Dmitry F.Chebotaev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Vyshgorodska Str., 67, Kyiv, Ukraine, 04114, nkoshel11@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1429-2326>

L.V.Mechova – Dmitry F.Chebotaev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Vyshgorodska Str., 67, Kyiv, Ukraine, 04114, mymvp@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-8445-1719>

A.M.Vaiserman – Dmitry F.Chebotaev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Vyshgorodska Str., 67, Kyiv, Ukraine, 04114, vaiserman@geront.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0003-0597-0439>

I.A.Kozeretska – Taras Shevchenko National University of Kyiv, Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Volodymyrska Str., 64, Kyiv, Ukraine, 01601, iryna.kozeretska@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6485-1408>

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

I.G.Litovka – Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Bogomoletz Str., 4, Kyiv, Ukraine, 01024, litir@biph.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0001-9163-3572>

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

**Про авторів:** А.В.Писарук – Державна установа «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114, avpisaruk54@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6832-8614>

Г.С.Караман – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини», вул. Володимирська, 64, Київ, Україна, 01601, hannakaraman90@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3802-0512>

Н.М.Кошель – Державна установа «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114, nkoshel11@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1429-2326>

Л.В.Мехова – Державна установа «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114, mymvp@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-8445-1719>

О.М.Вайсерман – Державна установа «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114, vaiserman@geront.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0003-0597-0439>

I.A.Kozeretska – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології та медицини», вул. Володимирська, 64, Київ, Україна, 01601, iryna.kozeretska@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6485-1408>

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

I.G.Litovka – Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, Київ, Україна, 01024, litir@biph.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0001-9163-3572>

M.I.Levashov – 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>

**Об авторах:** А.В.Писарук – Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины», ул. Вышгородская, 67, Киев, Украина, 04114, avpisaruk54@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6832-8614>

А.С.Караман – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ННЦ «Институт биологии и медицины», ул. Владимирская, 64, Киев, Украина, 01601, hannakaraman90@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3802-0512>

Н.М.Кошель – Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины», ул. Вышгородская, 67, Киев, Украина, 04114, nkoshel11@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1429-2326>

Л.В.Мехова – Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины», ул. Вышгородская, 67, Киев, Украина, 04114, mymvp@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-8445-1719>

А.М.Вайсерман – Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины», ул. Вышгородская, 67, Киев, Украина, 04114, vaiserman@geront.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0003-0597-0439>

I.A.Kozeretska – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ННЦ «Институт биологии и медицины», ул. Владимирская, 64, Киев, Украина, 01601, iryna.kozeretska@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6485-1408>

E.G.Chaka – Институт физиологии имени А.А.Богомольца НАН Украины, ул. Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024, lenchaka@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-7425-2751>

I.G.Litovka – Институт физиологии имени А.А.Богомольца НАН Украины, ул. Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024, litir@biph.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0001-9163-3572>

M.I.Levashov – Институт физиологии имени А.А.Богомольца НАН Украины, ул. Богомольца, 4, Киев, Украина, 01024, levashov@biph.kiev.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1354-2047>