



УДК 575.224

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-1-80-88>

Влияние гипоксии на состояние хромосомного аппарата дрозофилы в условиях накопления 3-гидроксикинурина

А. В. Медведева^{✉1}, Д. Д. Сафарова², Б. Ф. Щеголев¹,
Е. А. Никитина^{1,2}, Е. В. Савватеева-Попова¹

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

Сведения об авторах

Анна Владимировна Медведева, SPIN-код: 4291-9615, Scopus AuthorID: 16689705800, ResearcherID: J-6844-2018, ORCID: 0000-0001-7989-8746, e-mail: avmed56@mail.ru

Дарья Дилшодовна Сафарова, SPIN-код: 9265-1581, e-mail: safarovadasha200107@gmail.com

Борис Федорович Щеголев, SPIN-код: 1239-3324, Scopus AuthorID: 6701534523, ORCID: 0000-0001-5500-2837, e-mail: shcheg@mail.ru

Екатерина Александровна Никитина, SPIN-код: 7844-8621, Scopus AuthorID: 56603106300, ResearcherID: L-5761-2014, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

Елена Владимировна Савватеева-Попова, SPIN-код: 2559-4778, Scopus AuthorID: 6603078303, e-mail: esavvateeva@mail.ru

Для цитирования: Медведева, А. В., Сафарова, Д. Д., Щеголев, Б. Ф., Никитина, Е. А., Савватеева-Попова, Е. В. (2022) Влияние гипоксии на состояние хромосомного аппарата дрозофилы в условиях накопления 3-гидроксикинурина. *Интегративная физиология*, т. 3, № 1, с. 80–88. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-1-80-88>

Получена 25 января 2022; прошла рецензирование 22 февраля 2022; принята 24 февраля 2022.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030) (тема 63.1) и гранта РФФИ (№ 20-015-00300 А).

Права: © А. В. Медведева, Д. Д. Сафарова, Б. Ф. Щеголев, Е. А. Никитина, Е. В. Савватеева-Попова (2022).

Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Исследования М. Е. Лобашева и В. Б. Савватеева положили начало изучению взаимосвязи между нейропластичностью и развитием реакций на экстремальное воздействие. В настоящее время доказано наличие общих механизмов, лежащих в основе формирования адаптивных реакций и обучения. Гипоксия — один из наиболее распространенных повреждающих факторов при различных неблагоприятных внешних и внутренних воздействиях. Тяжелые формы гипоксии подавляют процессы нейропластичности, вызывают нарушения обучения и памяти. При ремоделировании хроматина и экспрессии генов, вовлеченных в процессы формирования памяти и обучения, возможно, необходимы двухпочечные разрывы ДНК, поскольку они сопутствуют интенсивным матричным процессам при нейрогенезе и являются показателем физиологической активности нейронов. Стимуляция регуляторных каскадов, участвующих в обучении, влияет на формирование адаптивного ответа. Так, метаболиты кинуруринового пути обмена триптофана влияют на процессы синаптической пластичности, регулирующие формирование памяти и обучение. В настоящей работе изучено влияние гипоксии на состояние хромосомного аппарата у мутанта *cd* (накопление 3-гидроксикинурина) дрозофилы. Выявлены межлинейные различия частоты двухпочечных разрывов ДНК после воздействия гипоксии у мутанта *cd* и линии дикого типа *CS*. Данные обсуждаются в свете взаимосвязи процессов нейропластичности, регуляции циркадного ритма и механизмов адаптации к экстремальным воздействиям.

Ключевые слова: дрозофила, гипоксия, двухпочечные разрывы, 3-гидроксикинурин, оксидативный стресс

The impact of hypoxia on *Drosophila* chromosomal apparatus in 3-hydroxykynurenine accumulation

A. V. Medvedeva^{✉1}, D. D. Safarova², B. F. Shchegolev¹,
E. A. Nikitina^{1,2}, E. V. Savvateeva-Popova¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Authors

Anna V. Medvedeva, SPIN: 4291-9615, Scopus AuthorID: 16689705800, ResearcherID: J-6844-2018, ORCID: 0000-0001-7989-8746, e-mail: avmed56@mail.ru

Daria D. Safarova, SPIN: 9265-1581, e-mail: safarovadasha200107@gmail.com

Boris F. Shchegolev, SPIN: 1239-3324, Scopus AuthorID: 6701534523, ORCID: 0000-0001-5500-2837, e-mail: shcheg@mail.ru

Ekaterina A. Nikitina, SPIN: 7844-8621, Scopus AuthorID: 56603106300, ResearcherID: L-5761-2014, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

Elena V. Savvateeva-Popova, SPIN-код: 2559-4778, Scopus AuthorID: 6603078303, e-mail: esavvateeva@mail.ru

For citation: Medvedeva, A. V., Safarova, D. D., Shchegolev, B. F., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2022) The impact of hypoxia on *Drosophila* chromosomal apparatus in 3-hydroxykynurenine accumulation. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 1, pp. 80–88. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-1-80-81>

Received 25 January 2022; reviewed 22 February 2022; accepted 24 February 2022.

Funding: This study was supported by the State Program of the Russian Federation 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019–2030) (63.1) and RFBR 20-015-00300A.

Copyright: © A. V. Medvedeva, D. D. Safarova, B. F. Shchegolev, E. A. Nikitina, E. V. Savvateeva-Popova (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. M. E. Lobashev and V. B. Savvateev’s research laid the foundation for studying the relationship between neuroplasticity and reaction to extreme conditions. Common mechanisms underlying adaptive reactions and learning have been proven to exist. Hypoxia is one of the most common damaging factors in various adverse external and internal effects. Severe forms of hypoxia suppress neuroplasticity and cause learning and memory disorders. Chromatin remodelling and expression of genes involved in memory formation and learning may require double-stranded DNA breaks because they accompany intense matrix processes in neurogenesis and serve as indicators of physiological neuronal activity. Stimulation of regulatory cascades involved in learning has an impact on adaptive response formation. For instance, metabolites of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism affect the synaptic plasticity processes that regulate memory formation and learning. This article studies the effect of hypoxia on the state of chromosomal apparatus in *Drosophila cd* mutant (accumulation of 3-hydroxykynurenine). We discover interlinear differences in the frequency of double-stranded DNA breaks following exposure to hypoxia in mutant *cd* and wild-type *CS* strain. Obtained data are discussed in terms of the relationship between neuroplasticity processes, circadian rhythm regulation, and mechanisms for adapting to extreme conditions.

Keywords: *Drosophila*, hypoxia, double-stranded breaks, 3-hydroxykynurenine, oxidative stress

Введение

Все живые организмы находятся в непрерывном взаимодействии с внешней средой, постоянно испытывают воздействие неблагоприятных факторов, вызывающих различные нарушения. Помимо специфической реакции на каждое конкретное воздействие, в клетках возникают и неспецифические изменения (Мамон и др. 1999). Изменение тех или иных факторов среды может повлечь за собой модификацию метаболизма и ремоделирование активности генома.

Организм может оказаться в состоянии гипоксии в результате действия как внешних факторов, так и внутренних, например при закупорке (ишемии) кровеносных сосудов, при анемиях. Для всех форм гипоксии имеется одно сходство — дефицит доставки кислорода, приводящий к развитию необратимых изменений в жизненно важных органах. Наиболее распространенными заболеваниями, связанными с гипоксическим состоянием, являются ишемическая болезнь сердца и инсульт головного мозга, являющийся третьей по распространенности причиной смерти после инфаркта мио-

карда и онкологических заболеваний (Ветровой и др. 2017).

Кислород является терминальным фактором окислительного фосфорилирования, в результате которого синтезируется макроэргические молекулы АТФ. Значительный недостаток кислорода выступает в роли повреждающего фактора, особенно для таких энергозатратных органов, как мозг и сердце. Однако умеренный недостаток кислорода, напротив, может оказывать благотворный кардио- и нейропротективный эффект. Различают физиологическую и патологическую гипоксию. Недостаток кислорода сопровождается усиленную работу органов и тканей, например мышечное и умственное напряжение (Зарубина 2011). Мобилизация защитных метаболических путей организма в ответ на экстремальную ситуацию приводит к расширению адаптивных реакций. О связи нейропластичности и развития реакций на экстремальное воздействие свидетельствуют исследования М. Е. Лобашева и В. Б. Савватеева (Лобашев, Савватеев 1959), выявлению соответствующих общих механизмов посвящены современные исследования ряда авторов (Zatsepina et al. 2021). Известно, что в том числе умеренная гипоксия оказывает протекторный эффект на функционирование мозга, и это позволяет использовать данное воздействие для метаболической адаптации мозга к недостатку кислорода (Ветровой и др. 2017). В отличие от физиологической гипоксии, патологические нарушения доступа кислорода, обусловленные внешними или внутренними причинами, носят необратимый характер. В первую очередь это выражается в нарушении аэробного окисления в митохондриях, что приводит к дефициту макроэргических соединений. Отсутствие терминального окислителя останавливает электронно-транспортную цепь и приводит к накоплению в митохондриях NADH, что, в свою очередь, ведет к приостановке цитратного цикла и переключению альфа-кетоглутарата на синтез глутамата. Дефицит АТФ отражается на функционировании Na⁺/K⁺-АТФ-азы, что ведет к нарушению градиента Na⁺ и K⁺ и, соответственно, к деполяризации мембран и входу Ca²⁺ в клетку. Избыток Ca²⁺ способствует выбросу глутамата в синаптическую щель и развитию глутаматной эксайтотоксичности. Вместе с тем возбуждение глутаматных рецепторов вкупе с деполяризацией мембран приводит к высвобождению Ca²⁺ из внутриклеточных депо (Ветровой и др. 2017). При этом запускаются процессы активации Ca-зависимых ферментов (протеиназ, фосфолипаз, NO-синтаз), а также

происходит увеличение уровня активных форм кислорода (Voccoli et al. 2014). Свободно-радикальное повреждение клетки носит необратимый характер и особенно острые деструктивные изменения происходят в головном мозге. Таким образом, гипоксическое повреждение вызывает гибель нервных клеток, подавление пластичности нервной системы, что сказывается на способности к обучению и памяти.

В лаборатории нейрогенетики Института физиологии им. И. П. Павлова РАН в целях выявления внутриклеточных мишеней действия гипобарической гипоксии были проведены исследования на хорошо изученном модельном объекте генетики — нейробиологических мутантах дрозофилы. Использование дрозофилы в опытах по влиянию недостатка кислорода на формирование мутаций для обоснования физиологической природы мутационного процесса было впервые осуществлено М. Е. Лобашевым (Лобашев 1967). Согласно нашим предыдущим исследованиям, для дрозофилы 3% уровень кислорода в барокамере по физиологическим показателям соответствует умеренной гипоксии у млекопитающих. В условиях гипоксии наблюдается усиление способности к обучению, но не памяти, в парадигме условно-рефлекторного подавления ухаживания (Медведева и др. 2020). Поскольку основной мишенью активных форм кислорода являются двухцепочечные разрывы ДНК (ДЦР) (Srinivas et al. 2019), была предпринята попытка изучения характера перестроек хромосом в нервных ганглиях личинок, вызванных экстремальным воздействием — гипоксией. Оказалось, что у дрозофилы увеличивается уровень мостов и анафаз с множественными перестройками, содержащими отстающие хромосомы. Мосты являются следствием негомологичной репарации ДЦР и изохроматидных разрывов при асимметричных хроматидных транслокациях. Отставание хромосом происходит не только при нарушении аппарата клеточного деления, но и при симметричном межхроматидном обмене (Лобашев 1967). Таким образом, у дрозофилы мишенью действия гипоксии является ДНК, что выражается в увеличении частоты ДЦР.

ДЦР неразрывно связаны с когнитивными функциями (Suberbielle et al. 2013). Известно, что для нервных клеток характерен высокий уровень повреждения ДНК из-за интенсивных свободнорадикальных процессов в мозге. Однако недавние исследования выявили высокие уровни «запрограммированных» разрывов ДНК в нейронах, которые, вероятно, возникают

во время физиологических метаболических процессов, присущих развитию, дифференцировке, поддержанию нейронов и, что важно, эпигенетической регуляции (Caldecott et al. 2022). Введение амифостина (редукция ДЦР) и этопозида (увеличение частоты ДЦР) до и после тренировки формирования условного рефлекса выявило роль ДЦР в экспрессии ранних генов (*cFos* и *FosB*), обучении и долгосрочной памяти (Boutros et al. 2022). Кроме того, нарушения митоза в результате ДЦР создают основу соматического мозаицизма нейронов, по-видимому имеющего важное функциональное значение (Verheijen et al. 2018).

В связи с этим большой интерес представляет изучение уровня ДЦР у нейробиологического мутанта кинуренинового пути обмена триптофана (КПОТ) *cardinal (cd)*, характеризующегося накоплением 3-гидроксикинуренина (ЗНОК), в норме и при экстремальном воздействии гипоксии, учитывая про- и антиоксидантные свойства 3-гидроксикинуренина. ЗНОК ингибирует перекисное окисление липидов, но в высокой концентрации вследствие окислительной аутодимеризации вызывает гиперпродукцию пероксида водорода, что приводит к гибели нервных клеток. ЗНОК является генератором оксидативного стресса, наблюдаемого при болезнях старения и острых стрессорных ситуациях (Kincses et al. 2010; Lewitt et al. 2013; Okuda et al. 1996). Накопление ЗНОК у мутанта *cd* влечет за собой нарушение брачной песни самца, возраст-зависимое развитие синаптической патологии и нарушение памяти. Это позволяет рассматривать *cd* как модель сенильной деменции у человека (Журавлев и др. 2020).

Материал и методы

Объектами исследования служили линия дикого типа дрозофилы *CS* и линия, несущая мутацию *cd* (3–75,7; ярко-красный цвет глаз), нарушающую синтез фермента феноксазинон-синтетазы, что приводит к накоплению ЗНОК (ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем»).

Гипобарическую гипоксию осуществляли в барокамере проточного типа. Воздействию подвергали личинок 3-го возраста дрозофилы, активно ползающих по стенкам пробирки. У каждой линии было проанализировано 15–20 личинок до и после гипоксического воздействия. Экспериментальные условия соответствовали прежде разработанным (Медведева и др. 2020), учитывая физиологическое

состояние особи — остановку движения. Личинок дрозофилы подвергали 30-минутному воздействию по следующей схеме:

5 мин — 360 мм рт. ст. (10% O₂);

5 мин — 180 мм рт. ст. (5% O₂);

10 мин — 140 мм рт. ст. (4% O₂);

10 мин — 120 мм рт. ст. (3% O₂).

Иммунохимический анализ ДЦР в клетках нервных ганглиев личинок дрозофилы. Иммунохимическое окрашивание производили согласно протоколу, разработанному для нервных ганглиев личинок дрозофилы (Wu, Luo 2006). Использовали маркерные для ДЦР антитела к модифицированному гистону Ser137-фосфо-H2Av (Rabbit anti-Other Histone H2AvD Polyclonal Antibody-P08985 (MBS4157014)).

Фокальные срезы анализировали в ЦКП «Конфокальная микроскопия» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН на лазерном сканирующем микроскопе LSM 710 Carl Zeiss.

Результаты и обсуждение

Данные иммунохимического исследования ДЦР в нервных ганглиях личинок дрозофилы с помощью антител к маркерному модифицированному гистону Ser137-фосфо-H2Av представлены на рисунке 1. У линии дикого типа *CS* в ответ на гипоксическое воздействие наблюдали увеличение свечения, что соответствует высокому уровню ДЦР. Таким образом, гипоксическое воздействие приводит к увеличению частоты разрывов ДНК, что может быть связано с высоким уровнем активных форм кислорода (АФК), характерным для данного воздействия (Hernansanz-Agustín, Enríquez 2021).

Для мутантной линии *cd* характерен изначально высокий по сравнению с *CS* уровень свечения, который не изменился при действии гипоксии. Как известно, повреждения ДНК происходят регулярно в процессе клеточного метаболизма, во время которого накапливаются АФК, реактивные формы азота, продукты перекисного окисления липидов и т. д. (de Bont, van Larebeke 2004). В условиях гипоксии включается лейкоцитарный механизм активации перекисного окисления липидов (Бизенкова и др. 2006). ЗНОК обладает свойствами антиоксиданта, подавляя перекисное окисление липидов в липосомах (Zhuravlev et al. 2016). Вероятно, с этим связано отсутствие эффекта гипоксического воздействия. Вместе с тем окислительная аутодимеризация ЗНОК (1–10 мкМ) сопровождается генерацией пероксида водорода и иных АФК, что может обуславливать

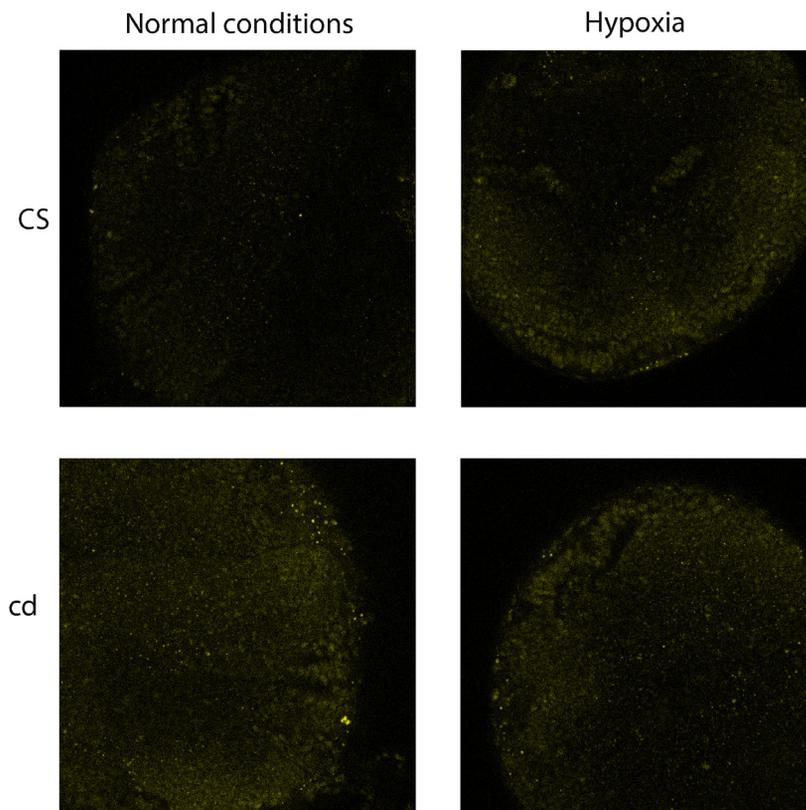


Рис. 1. Иммунохимический анализ двухцепочечных разрывов в нервных ганглиях личинок дрозофилы с помощью антител к маркерному модифицированному гистону Ser137-фосфо-H2Av в нормальных условиях и после гипоксического воздействия

Fig. 1. Immunochemical analysis of double-stranded breaks in *Drosophila* larvae nervous ganglia with antibodies to the marker modified histone Ser137-phospho-H2Av under normal conditions and after hypoxic exposure

изначально высокий уровень повреждений ДНК у *cd*. Полученные нами данные подтверждают двойственный эффект ЗНОК, обладающего как прооксидантной, так и антиоксидантной активностью (Журавлев и др. 2020; Nikitina et al. 2018). В дальнейшем будут проведены эксперименты по изучению влияния ЗНОК на обучение и память при гипоксическом воздействии; результаты интересно сопоставить с высокой частотой ДЦР у мутанта *cd*, учитывая полученные ранее данные об усилении способности к обучению самцов *CS* (Медведева и др. 2020).

Практическую значимость нашим исследованиям придает изучение фото- и магниторецепции, механизмы которых, как оказалось, связаны с механизмами, обеспечивающими ответ на гипоксическое воздействие.

Фоторецепторы голубой части спектра солнечного света — криптохромы (CRY) — являются первичными акцепторами магнитного поля (МП) и регулируют транскрипцию генов, кон-

тролирующих циркадные ритмы через гетеродимер CLOCK/BMAL1 (Запорожан, Пономаренко 2011). Вместе с тем промотор ключевого транскрипционного регулятора адаптации к кислородному голоданию, HIF1, содержит регуляторный мотив для генов контроля суточного ритма (Bozek et al. 2007). При этом HIF1 непосредственно связывается с промоторами ключевых генов суточного ритма (Peek et al. 2017). В связи с двунаправленным взаимовлиянием этих систем генов возможен и общий механизм влияния МП и гипоксии на хромосомный аппарат. Гены циркадного ритма — магнитосенсоры *cryptochrome* (CRY1 и CRY2), эволюционным предшественником которых были светоактивируемые ферменты репарации ДНК-фотолиазы, а также *period* (PER1, PER2, PER3) и *timeless* (TIM) вовлечены в узнавание и репарацию повреждений ДНК (Ishikawa et al. 1999). При этом дисфункция системы *Tim-Tipin* приводит к увеличению уровня фосфорилирования

гистона H2AX и частоты ДЦР (Smith et al. 2009). С аналогичных позиций можно рассмотреть и результаты поведенческих опытов, при которых ослабленное геомагнитное поле и гипоксия оказывают сходное влияние, восстанавливающее когнитивные функции у нейробиологических мутантов (Vasilieva et al. 2020). В работе Карки с соавторами показано, что CRY-зависимые от магнитного поля эффекты проявляются в спайковой активности нейронов, локомоторной активности и поведении в Т-образных лабиринтах (Karki et al. 2021). Этот набор проявлений и определяет совокупный результат феномена условно-рефлекторного подавления ухаживания у дрозофилы.

Заключение

Настоящее исследование является пилотным для дальнейшего изучения мишеней, формирующих адаптивные реакции на экстремальные воздействия, в частности на гипоксию, с целью разработки способов терапевтического воздействия. Оказалось, что в условиях гиперпродукции АФК ЗНОК проявляет свойства антиоксиданта. Планируется изучение влияния ЗНОК на когнитивные характеристики в условиях гипоксии в связи с высоким уровнем ДЦР.

Анализ литературы и собственных данных показывает, что система CRY/CLOCK/BMAL1 контролирует циркадные ритмы и способствует адаптации живых организмов к изменяющимся условиям окружающей среды (Kaushik et al. 2007), связывая воедино магниторецепцию, гипоксию, регуляцию циркадного ритма, когнитивные функции и ДЦР.

В перспективе подобные исследования могут лечь в основу методов терапии когнитивных, сердечно-сосудистых и других заболеваний

с использованием света, гипоксического preconditionирования и ослабленного МП.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Вклад авторов

а. Медведева Анна Владимировна — постановка эксперимента, написание статьи, подготовка иллюстративного материала;

б. Сафарова Дарья Дилшодовна — постановка эксперимента, подготовка иллюстративного материала;

с. Щеголев Борис Федорович — написание статьи и подбор литературы;

д. Никитина Екатерина Александровна — планирование эксперимента и обсуждение, написание статьи;

е. Савватеева-Попова Елена Владимировна — общее руководство экспериментом.

Author Contributions

а. Anna V. Medvedeva—setting up the experiment, writing the article, preparing figures;

б. Daria D. Safarova—setting up the experiment, preparing figures;

с. Boris F. Shchegolev—writing the article and selecting references;

д. Ekaterina A. Nikitina—experiment planning and discussion, writing the article;

е. Elena V. Savvateeva-Popova—general management of the experiment.

Литература

- Бизенкова, М. Н., Романцов, М. Г., Чеснокова, Н. П. (2006) Метаболические эффекты антиоксидантов в условиях острой гипоксической гипоксии. *Фундаментальные исследования*, № 1, с. 17–21.
- Ветровой, О. В., Рыбникова, Е. А., Самойлов, М. О. (2017) Церебральные механизмы гипоксического/ишемического посткондиционирования. *Биохимия*, т. 82, № 3, с. 542–551.
- Журавлев, А. В., Никитина, Е. А., Савватеева-Попова, Е. В. (2020) Роль кинуренинов в регуляции поведения и процессов памяти у дрозофилы. *Интегративная физиология*, т. 1, № 1, с. 40–50. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-1-40-50>
- Запорожан, В. Н., Пономаренко, А. И. (2011) Механизмы влияния слабого магнитного поля на экспрессию генома: основы физической эпигенетики. *Наука та інновації*, т. 7, № 6, с. 50–69.
- Зарубина, И. В. (2011) Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, т. 9, № 3, с. 31–48.
- Лобашев, М. Е. (1967) *Генетика*. 2-е изд. Л.: Изд-во ЛГУ, 752 с.
- Лобашев, М. Е., Савватеев, В. Б. (1959) *Физиология суточного ритма животных*. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 259 с.

- Мамон, А. А., Бондаренко, А. В., Третьякова, И. В. и др. (1999) Последствия клеточного стресса при нарушенном синтезе белков теплового шока у дрозофилы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология*, т. 4, № 24, с. 94–107.
- Медведева, А. В., Токмачева, Е. В., Никитина, Е. А. и др. (2020) Роль гипоксии в целостности генетического аппарата и формировании памяти у дрозофилы в парадигме условно-рефлекторного подавления уходаживания. *Медицинский академический журнал*, т. 20, № 4, с. 45–54. <https://doi.org/10.17816/MAJ51445>
- Boutros, S. W., Krenik, D., Holden, S. et al. (2022) Common cancer treatments targeting DNA double strand breaks affect long-term memory and relate to immediate early gene expression in a sex-dependent manner. *Oncotarget*, vol. 13, pp. 198–213. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28180>
- Bozek, K., Kielbasa, S. M., Kramer, A., Herzel, H. (2007) Promoter analysis of Mammalian clock controlled genes. *Genomics & Informatics*, vol. 18, pp. 65–74. PMID: 18546475
- Caldecott, K. W., Ward, M. E., Nussenzweig, A. (2022) The threat of programmed DNA damage to neuronal genome integrity and plasticity. *Nature Genetics*, vol. 54, no. 2, pp. 115–120. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-01001-y>
- De Bont, R., van Larebeke, N. (2004) Endogenous DNA damage in humans: A review of quantitative data. *Mutagenesis*, vol. 19, no. 3, pp. 169–185. <https://doi.org/10.1093/mutage/geh025>
- Hernansanz-Agustín, P., Enríquez, J. A. (2021) Generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Antioxidants*, vol. 10, no. 3, article 415. <https://doi.org/10.3390/antiox10030415>
- Ishikawa, T., Matsumoto, A., Kato, T. Jr. et al. (1999) DCRY is a *Drosophila* photoreceptor protein implicated in light entrainment of circadian rhythm. *Genes Cells*, vol. 4, no. 1, pp. 57–65. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.1999.00237.x>
- Karki, N., Vergish, S., Zoltovski, B. D. (2021) Cryptochromes: Photochemical and structural insight into magnetoreception. *Protein Science*, vol. 30, no. 8, pp. 1521–1534. <https://doi.org/10.1002/pro.4124>
- Kaushik, R., Nawathean, P., Busza, A. et al. (2007) PER-TIM interactions with the photoreceptor cryptochrome mediate circadian temperature responses in *Drosophila*. *PLoS Biology*, vol. 5, no. 6, pp. 1257–1266. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050146>
- Kincses, Z. T., Toldi, J., Vécsei, L. (2010) Kynurenines, neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 14, no. 8, pp. 2045–2054. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01123.x>
- Lewitt, P. A., Li, J., Lu, M. et al. (2013) 3-hydroxykynurenine and other Parkinson's disease biomarkers discovered by metabolomic analysis. *Movement Disorders*, vol. 28, no. 12, pp. 1653–1660. <https://doi.org/10.1002/mds.25555>
- Nikitina, E. A., Chernikova, D. A., Vasilyeva, O. V. et al. (2018) Effect of antioxidants on medium-term memory formation in mutant *cardinal* of *Drosophila melanogaster*. *Biotechnology in Russia*, no. 3, pp. 67–77. <https://doi.org/10.1016/0234-2758-2018-34-3-67-77>
- Okuda, S., Nishiyama, N., Saito, H., Katsuki, H. (1996) Hydrogen peroxide-mediated neuronal cell death induced by an endogenous neurotoxin, 3-hydroxykynurenine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, vol. 93, no. 22, pp. 12553–12558. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.22.12553>
- Peek, C. B., Levine, D. C., Cedernaes, J. et al. (2017) Circadian clock interaction with hif1 α mediates oxygenic metabolism and anaerobic glycolysis in skeletal muscle. *Cell Metabolism*, vol. 25, no. 1, pp. 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.010>
- Smith, K. D., Fu, M. A., Brown, E. J. (2009) Tim-Tipin dysfunction creates an indispensable reliance on the ATR-Chk1 pathway for continued DNA synthesis. *Journal of Cell Biology*, vol. 187, no. 1, pp. 15–23. <https://doi.org/10.1083/jcb.200905006>
- Srinivas, S. U., Tan, B. W. Q., Vellayappan, B. A., Jeyasekharan, A. D. (2019) ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biology*, vol. 25, article 101084. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084>
- Suberbielle, E., Sanchez, P. E., Kravitz, A. V. et al. (2013) Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid- β . *Nature Neuroscience*, vol. 16, no. 5, pp. 613–621. <https://doi.org/10.1038/nn.3356>
- Vasilieva, S. A., Tokmacheva, E. V., Medvedeva, A. V. et al. (2020) The role of parental origin of chromosomes in the instability of the somatic genome in *Drosophila* brain cells and memory trace formation in norm and stress. *Cell and Tissue Biology*, vol. 14, no. 3, pp. 178–189. <https://doi.org/10.1134/S1990519X20030074>
- Verheijen, B. M., Vermulst, M., van Leeuwen, F. W. (2018) Somatic mutations in neurons during aging and neurodegeneration. *Acta Neuropathologica*, vol. 135, no. 6, pp. 811–826. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1850-y>
- Voccoli, V., Tonazzini, I., Signore, G. et al. (2014) Role of extracellular calcium and mitochondrial oxygen species in psychosine-induced oligodendrocyte cell death. *Cell Death and Disease*, vol. 5, no. 11, article e1529. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.483>
- Wu, J. S., Luo, L. (2006) A protocol for dissecting *Drosophila melanogaster* brains for live imaging or immunostaining. *Nature Protocols*, vol. 1, no. 4, pp. 2110–2115. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.336>
- Zatsepina, O. G., Nikitina, E. A., Shilova, V. Y. et al. (2021) Hsp70 affects memory formation and behaviorally relevant gene expression in *Drosophila melanogaster*. *Cell Stress and Chaperones*, vol. 26, no. 3, pp. 575–594. <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01203-7>

Zhuravlev, A. V., Zakharov, G. A., Shchegolev, B. F., Savvateeva-Popova, E. V. (2016) Antioxidant properties of kynurenines: Density functional theory calculations. *PLOS Computational Biology*, vol. 12, no. 11, article e1005213. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005213>

References

- Bizenkova, M. N., Romantsov, M. G., Chesnokova, N. P. (2006) Metabolicheskie efekty antioksidantov v usloviyakh ostroj gipoksicheskoj gipoksii [Metabolic effects of antioxidants in acute anoxic hepoxia]. *Fundamental'nye issledovaniya*, no. 1, pp. 17–21. (In Russian)
- Boutros, S. W., Krenik, D., Holden, S. et al. (2022) Common cancer treatments targeting DNA double strand breaks affect long-term memory and relate to immediate early gene expression in a sex-dependent manner. *Oncotarget*, vol. 13, pp. 198–213. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28180> (In English)
- Bozek, K., Kielbasa, S. M., Kramer, A., Herzel, H. (2007) Promoter analysis of Mammalian clock controlled genes. *Genomics & Informatics*, vol. 18, pp. 65–74. PMID: 18546475 (In English)
- Caldecott, K. W., Ward, M. E., Nussenzweig, A. (2022) The threat of programmed DNA damage to neuronal genome integrity and plasticity. *Nature Genetics*, vol. 54, no. 2, pp. 115–120. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-01001-y> (In English)
- De Bont, R., van Larebeke, N. (2004) Endogenous DNA damage in humans: A review of quantitative data. *Mutagenesis*, vol. 19, no. 3, pp. 169–185. <https://doi.org/10.1093/mutage/geh025> (In English)
- Hernansanz-Agustín, P., Enríquez, J. A. (2021) Generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Antioxidants*, vol. 10, no. 3, article 415. <https://doi.org/10.3390/antiox10030415> (In English)
- Ishikawa, T., Matsumoto, A., Kato, T. Jr. et al. (1999) DCRY is a *Drosophila* photoreceptor protein implicated in light entrainment of circadian rhythm. *Genes Cells*, vol. 4, no. 1, pp. 57–65. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.1999.00237.x> (In English)
- Karki, N., Vergish, S., Zoltovski, B. D. (2021) Cryptochromes: Photochemical and structural insight into magnetoreception. *Protein Science*, vol. 30, no. 8, pp. 1521–1534. <https://doi.org/10.1002/pro.4124> (In English)
- Kaushik, R., Nawathean, P., Busza, A. et al. (2007) PER-TIM interactions with the photoreceptor cryptochrome mediate circadian temperature responses in *Drosophila*. *PLoS Biology*, vol. 5, no. 6, pp. 1257–1266. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050146> (In English)
- Kincses, Z. T., Toldi, J., Vécsei, L. (2010) Kynurenines, neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 14, no. 8, pp. 2045–2054. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01123.x> (In English)
- Lewitt, P. A., Li, J., Lu, M. et al. (2013) 3-hydroxykynurenine and other Parkinson's disease biomarkers discovered by metabolomic analysis. *Movement Disorders*, vol. 28, no. 12, pp. 1653–1660. <https://doi.org/10.1002/mds.25555> (In English)
- Lobashev, M. E. (1967) *Genetika [Genetics]*. 2nd ed. Leningrad: Pushkin Leningrad State University Publ., 752 p. (In Russian)
- Lobashev, M. E., Savvateev, V. B. (1959) *Fiziologiya sutochnogo ritma zivotnykh [Physiology of daily rhythm of animals]*. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., 259 p. (In Russian)
- Mamon, L. A., Bondarenko, L. V., Tretyakova, I. V. et al. (1999) Posledstviya kletochnoogo stressa pri narushennom sinteze belkov teplovogo shoka u drozofily [Consequences of cell stress in conditions of disturbed synthesis of heat shock proteins in *Drosophila melanogaster*]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3. Biologiya — Vestnik of Saint Petersburg University. Series 3. Biology*, vol. 4, no. 24, pp. 94–107. (In Russian)
- Medvedeva, A. V., Tokmacheva, E. V., Nikitina, E. A. et al. (2020) Rol' gipoksii v tselostnosti geneticheskogo apparata i formirovaniy pamyati u drozofily v paradigme uslovno-reflektornogo podavleniya ukhazhivaniya [The role of hypoxia the integrity of the genetic apparatus and the formation of memory in *Drosophila* in the paradigm of conditioned reflex suppression courtship]. *Meditinskij akademicheskij zhurnal — Medical Academic Journal*, vol. 20, no. 4, pp. 45–54. <https://doi.org/10.17816/MAJ51445> (In Russian)
- Nikitina, E. A., Chernikova, D. A., Vasilyeva, O. V. et al. (2018) Effect of antioxidants on medium-term memory formation in mutant *cardinal* of *Drosophila melanogaster*. *Biotechnology in Russia*, no. 3, pp. 67–77. <https://doi.org/10.1016/0234-2758-2018-34-3-67-77> (In English)
- Okuda, S., Nishiyama, N., Saito, H., Katsuki, H. (1996) Hydrogen peroxide-mediated neuronal cell death induced by an endogeneous neurotoxin, 3-hydroxykynurenine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, vol. 93, no. 22, pp. 12553–12558. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.22.12553> (In English)
- Peek, C. B., Levine, D. C., Cedernaes, J. et al. (2017) Circadian clock interaction with hif1 α mediates oxygenic metabolism and anaerobic glycolysis in skeletal muscle. *Cell Metabolism*, vol. 25, no. 1, pp. 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.010> (In English)
- Smith, K. D., Fu, M. A., Brown, E. J. (2009) Tim-Tipin dysfunction creates an indispensable reliance on the ATR-Chk1 pathway for continued DNA synthesis. *Journal of Cell Biology*, vol. 187, no. 1, pp. 15–23. <https://doi.org/10.1083/jcb.200905006> (In English)

- Srinivas, S. U., Tan, B. W. Q., Vellayappan, B. A., Jeyasekharan, A. D. (2019) ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biology*, vol. 25, article 101084. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101084> (In English)
- Suberbielle, E., Sanchez, P. E., Kravitz, A. V. et al. (2013) Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid- β . *Nature Neuroscience*, vol. 16, no. 5, pp. 613–621. <https://doi.org/10.1038/nn.3356> (In English)
- Vasilieva, S. A., Tokmacheva, E. V., Medvedeva, A. V. et al. (2020) The role of parental origin of chromosomes in the instability of the somatic genome in *Drosophila* brain cells and memory trace formation in norm and stress. *Cell and Tissue Biology*, vol. 14, no. 3, pp. 178–189. <https://doi.org/10.1134/S1990519X20030074> (In English)
- Verheijen, B. M., Vermulst, M., van Leeuwen, F. W. (2018) Somatic mutations in neurons during aging and neurodegeneration. *Acta Neuropathologica*, vol. 135, no. 6, pp. 811–826. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1850-y> (In English)
- Vetrovoj, O. V., Rybnikova, E. A., Samojlov, M. O. (2017) Tserebral'nye mekhanizmy gipoksicheskogo/ishemicheskogo postkonditsionirivaniya [Cerebral mechanisms of hypoxic/ischemic postconditioning]. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 82, no. 3, pp. 392–400. (In Russian)
- Voccoli, V., Tonazzini, I., Signore, G. et al. (2014) Role of extracellular calcium and mitochondrial oxygen species in psychosine-induced oligodendrocyte cell death. *Cell Death and Disease*, vol. 5, no. 11, article e1529. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.483> (In English)
- Wu, J. S., Luo, L. (2006) A protocol for dissecting *Drosophila melanogaster* brains for live imaging or immunostaining. *Nature Protocols*, vol. 1, no. 4, pp. 2110–2115. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.336> (In English)
- Zaporozhan, V. N., Ponomarenko, A. I. (2011) Mekhanizmy vliyaniya slabogo magnitnogo polya na ekspressiyu genoma: Osnovy fizicheskoy epigenetiki [Mechanisms of weak magnetic field influence on gene expression: Basics of physical epigenetics]. *Nauka ta innovatsii*, vol. 7, no. 6, pp. 50–69. (In Russian)
- Zarubina, I. V. (2011) Sovremennye predstavleniya o patogeneze gipoksii i ee farmakologicheskoy korrektsii [Current ideas about the pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*, vol. 9, no. 3, pp. 31–48. (In Russian)
- Zatsepina, O. G., Nikitina, E. A., Shilova, V. Y. et al. (2021) Hsp70 affects memory formation and behaviorally relevant gene expression in *Drosophila melanogaster*. *Cell Stress and Chaperones*, vol. 26, no. 3, pp. 575–594. <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01203-7> (In English)
- Zhuravlev, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2020) Rol' kinureninov v regulyatsii povedeniya i protsessov pamyati u drozofily [Role of kynurenines in regulation of behavior and memory processes in drosophila]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 1, no. 1, pp. 40–50. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-1-40-50> (In Russian)
- Zhuravlev, A. V., Zakharov, G. A., Shchegolev, B. F., Savvateeva-Popova, E. V. (2016) Antioxidant properties of kynurenines: Density functional theory calculations. *PLOS Computational Biology*, vol. 12, no. 11, article e1005213. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005213> (In English)