

А.В. Егорова, А.Ф. Гатиятуллина, Т.Б. Калининкова

Институт проблем экологии и недропользования АН РТ, tbkalinnikova@gmail.com

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ НЕМАТОЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ ПИРАНТЕЛА

В экспериментах с двумя видами свободноживущих почвенных нематод – *Caenorhabditis elegans* и *Caenorhabditis briggsae* – исследована динамика нематоцидной активности пирантела. Пирантел – это агонист никотиновых рецепторов L-субтипа, который применяется для лечения различных гельминтозов у человека и животных. В работе выявлены особенности динамики токсического действия пирантела на организмы *C. elegans* и *C. briggsae*. Пирантел в диапазоне концентраций 62.5–250 мкМ в первые 60 мин. инкубации вызывал дозозависимые нарушения поведения *C. elegans*. Увеличение времени экспозиции до 90–180 мин. приводило к восстановлению нормальной локомоции у части нематод этого вида. Более длительная экспозиция к пирантелу (240–360 мин.) вновь уменьшала долю *C. elegans* с нормальной локомоцией. *C. briggsae* были более чувствительны к негативному действию пирантела, чем *C. elegans*. Снижение доли нематод с нормальной локомоцией отмечалось в первые 90 мин. инкубации с пирантелом. Более длительная экспозиция вызывала незначительное увеличение доли нематод с нормальной локомоцией только при концентрации пирантела 125 мкМ. При более низкой концентрации (62.5 мкМ) доля нематод, не способных поддерживать координацию движений тела при плавании, оставалась на одном уровне при увеличении времени экспозиции до 360 мин. Повторное введение пирантела в среду через 60 мин. после начала эксперимента приводило к резкому снижению доли *C. elegans* с нормальной локомоцией. Возможность быстрой адаптации нематод к пирантелу при его однократном приеме, выявленная в этой работе, подтверждает необходимость строгого соблюдения рекомендованных дозировок при использовании антигельминтных препаратов для предотвращения развития лекарственной устойчивости гельминтов.

Ключевые слова: *Caenorhabditis elegans*; *Caenorhabditis briggsae*; антигельминтные препараты; пирантел.

DOI: <https://doi.org/10.24852/2411-7374.2023.2.70.76>

Введение

В структуре заболеваемости населения гельминтозы занимают второе место после гриппа и острых респираторных заболеваний. По данным официальной статистики, гельминтозы ежегодно являются причиной смерти 135 тысяч человек. Однако, по мнению ряда специалистов, реальная зараженность населения гельминтами превышает данные официальной статистики по меньшей мере в 10 раз (Кляритская и др., 2010). От гельминтозов, передающихся через почву, страдают не менее одного миллиарда человек, онхоцеркозом и лимфатическим филяриозом болеют примерно 40 и 120 миллионов человек (Hahnel et al., 2020; Weaver et al., 2017). У пациентов, зараженных гельминтами, наблюдается снижение иммунитета, различные аллергические реакции, нарушения работы желудочно-кишечного тракта, анемия, неврологические проявления и нарушение эндокринного гомеостаза. В комплексной терапии гельминтозов главную роль играет применение синтетических антигельминтных

препаратов. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения рекомендует для лечения гельминтозов четыре препарата, два из которых (пирантел и левамизол) являются агонистами никотиновых рецепторов ацетилхолина (н-холинорецепторов), а еще два – альбендазол и мебендазол относятся к бензимидазолам, антигельминтное действие которых определяется их способностью нарушать синтез β -тубулина, утилизацию глюкозы и угнетать образование АТФ (Dent, 2001; Ding et al., 2017; Holden-Dye, Walker, 2014; Weaver et al., 2017). При этом даже препараты одной химической группы отличаются по своей биологической активности и биодоступности. Например, электрофизиологическими исследованиями было показано, что агонисты н-холинорецепторов морантел, пирантел и левамизол имитируют действие ацетилхолина у *Ascaris suum* и *Caenorhabditis elegans* с убыванием активности в ряду: морантел = пирантел > левамизол > ацетилхолин (Holden-Dye, Walker, 2014). Биодоступность бензимидазола и левамизола в организмах

коз значительно ниже, чем в организмах овец. Соответственно для дегельминтизации коз необходима доза препаратов в 1.5–2 раза превышающая дозу, необходимую для дегельминтизации овец (Holden-Dye, Walker, 2014).

Одним из последствий длительного применения антигельминтных препаратов является появление устойчивости к ним. В настоящее время устойчивость гельминтов к лекарству рассматривается как снижение ответа популяции на использование препарата в течение длительного времени (Coles, 2006). При этом остается открытым вопрос о динамике чувствительности к препарату отдельных особей при его однократном применении. Ранее нами была показана быстрая адаптация *Caenorhabditis elegans* к низким (30 мкМ) дозам пирантела (Колсанова и др., 2011). Целью настоящей работы явилось изучение возможности адаптации нематод к высоким (до 250 мкМ) дозам пирантела в экспериментах с двумя близкородственными видами свободноживущих почвенных нематод – *Caenorhabditis elegans* и *Caenorhabditis briggsae*. *C. elegans* успешно используется для оценки биологической активности антигельминтных препаратов благодаря сходству строения тела, физиологии и нейрохимии с паразитическими нематодами. Преимуществами использования *C. elegans* при испытании фармакологических веществ, по сравнению с паразитическими нематодами, является безопасность для исследователя, простота и дешевизна выращивания в лаборатории, короткий жизненный цикл и возможность получения большого количества особей для эксперимента (Avila et al., 2012; Dent, 2001). *C. briggsae* используется как дополнительный к *C. elegans* модельный организм при изучении влияния факторов среды на организмы Metazoa. Эти виды очень сходны по морфологии, особенностям жизненного цикла и системы размножения (Baird, Chamberlin, 2006; Gupta et al., 2007).

Объекты и методы исследования

В работе использовали *C. elegans* линии дикого типа N2 и *C. briggsae* линии дикого типа AF16, полученные из Caenorhabditis Genetics Center. Нематод выращивали в чашках Петри (d=10 см) со стандартной средой выращивания (3 г/л NaCl, 17 г/л бактоагар, 2.5 г/л бактопептон, 5 мг/л холестерин, 1 мМ CaCl₂, 1 мМ MgSO₄, 25 мМ калийфосфатный буфер (рН 6.0)) (Brenner, 1974). Эксперименты проводили при 22°C с молодыми половозрелыми особями. Нематод отмывали от среды выращивания, бактерий и экзометаболитов как описано ранее (Kalinnikova et al., 2012,

2016) и рассаживали индивидуально в пробирки с буфером M9 (3 г/л KН₂РO₄, 6 г/л Na₂НРO₄, 5 г/л NaCl, 1 мМ MgSO₄) (Brenner, 1974). Для приготовления раствора пирантела использовали диметилсульфоксид, который в концентрации до 2% не оказывает негативного влияния на организмы нематод (Katiki et al., 2011). Пирантел добавляли в пробирки сразу после рассаживания нематод. Конечный объем среды инкубации 1 мл, концентрация диметилсульфоксида 0.5%. Критерием токсического действия пирантела служили нарушения моторной программы плавания нематод, индуцированного механическим стимулом. Эти нарушения проявлялись в утрате координации локомоторных мышц, необходимой для синусоидальных движений тела при плавании и неспособности поддерживать плавание в течение 10 с после стимула. Эксперименты проводили в четырех повторностях, для каждой концентрации пирантела использовали 30 нематод. Статистическую обработку проводили с использованием углового преобразования Фишера φ*.

Результаты и их обсуждение

Пирантел в концентрации 62.5–250 мкМ вызывал дозозависимые нарушения поведения *C. elegans* в первые 60 мин. (рис. 1). Увеличение времени экспозиции до 90–180 мин. приводило к восстановлению нормальной локомоции у части нематод. Наиболее сильно это увеличение было выражено при концентрации пирантела 250 мкМ (рис. 1). Более длительная экспозиция (240–360 мин.) вновь уменьшала долю *C. elegans* с нормальной локомоцией (рис. 1).

C. briggsae были более чувствительны к негативному действию пирантела, чем *C. elegans* (рис. 1). Снижение доли нематод с нормальной локомоцией отмечалось в первые 90 мин. инкубации с пирантелом. Более длительная экспозиция вызывала незначительное увеличение доли нематод с нормальной локомоцией только при концентрации пирантела 125 мкМ. При более низкой концентрации (62.5 мкМ) доля нематод, не способных поддерживать координацию движений тела при плавании оставалась на одном уровне при увеличении времени экспозиции до 360 мин. (рис. 1).

Для проверки эффективности адаптации *C. elegans* к пирантелу были проведены эксперименты, в которых исследовалась реакция нематод на повторное введение антигельминтика. Для этого через 60 мин. после начала эксперимента в среду инкубации повторно добавляли пирантел. Концентрация препарата при этом увеличивалась в два раза по сравнению с исходной. Повышение

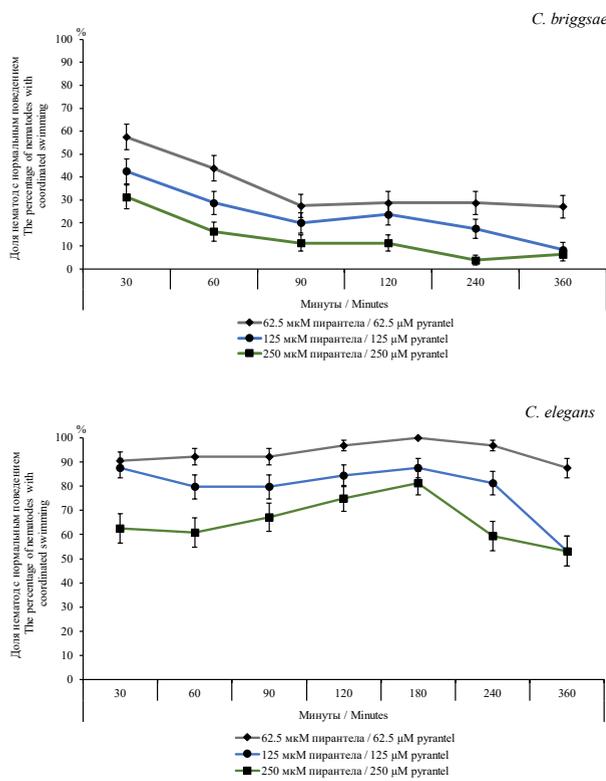


Рис. 1. Действие пирантела на локомоцию *C. elegans* и *C. briggsae*
 Fig. 1. Pyrantel action on *C. elegans* and *C. briggsae* locomotion

концентрации пирантела с 250 мкМ до 500 мкМ и с 125 мкМ до 250 мкМ приводило к резкому снижению доли нематод с нормальной локомоцией (рис. 2). Повышение концентрации пирантела с 62.5 мкМ до 125 мкМ также вызывало снижение доли *C. elegans* с нормальной локомоцией, но это снижение было меньше, чем при первых двух концентрациях (рис. 2). Аналогичные эксперименты с *C. briggsae* не проводились, поскольку в первой серии опытов адаптация нематод этого вида к пирантелу была выражена слабее, чем в экспериментах с *C. elegans* (рис. 1).

Пирантел является одним из селективных агонистов никотиновых рецепторов L-субтипа (Dent, 2001; Gottshalk et al., 2005; Sleight, 2010). Ранее колоколообразная кривая «доза–эффект» была описана при действии пирантела на мышцы нематоды *Ascaris suum* (Harrow, Gratton, 1985). Выявленная нами зависимость изменения поведения *C. elegans* от времени экспозиции к пирантелу сходна с той, которая описана для никотина (Fleming et al., 1997). Развитие токсического действия никотина на *C. elegans* во времени ограничивается противоположно направленным процессом быстрой адаптации нематод к нему (Gottshalk et al., 2005).

Проведенные нами эксперименты позволяют

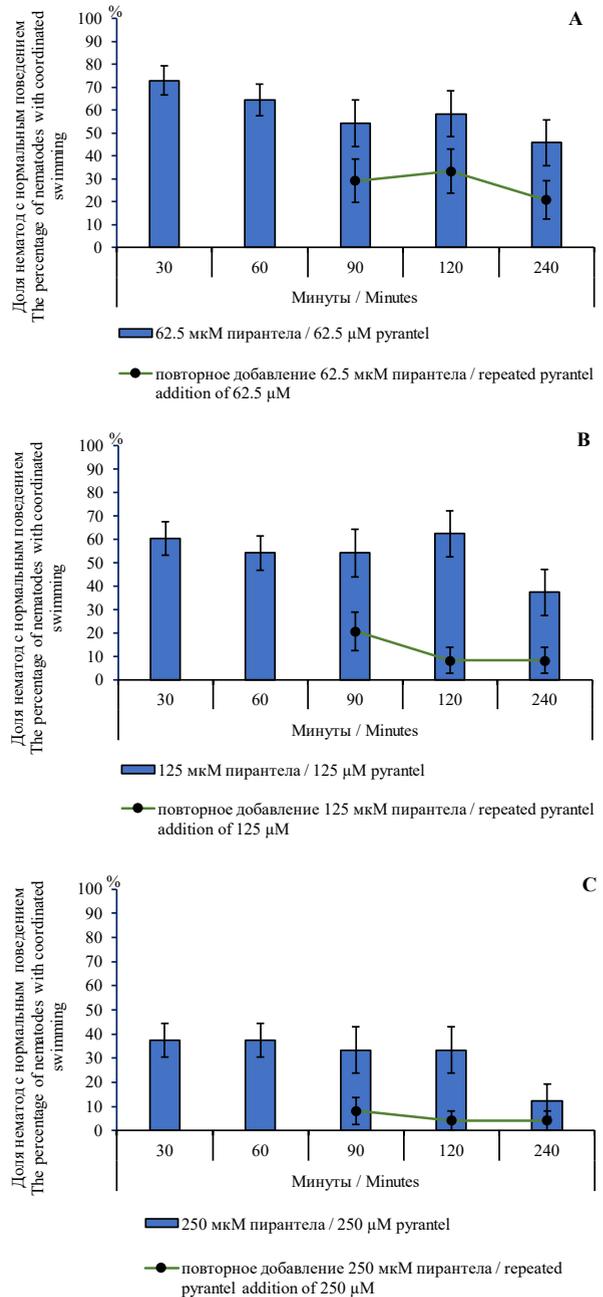


Рис. 2. Влияние повторного введения пирантела в среду инкубации на локомоцию *C. elegans*:
 A – исходная концентрация пирантела 62.5 мкМ;
 B – исходная концентрация пирантела 125 мкМ;
 C – исходная концентрация пирантела 250 мкМ
 Fig. 2. The influence of repeated pyrantel addition on *C. elegans* locomotion:
 A – initial pyrantel concentration was 62.5 μM; B – initial pyrantel concentration was 125 μM; C – initial pyrantel concentration was 250 μM

сделать вывод о возможности быстрой адаптации нематод к пирантелу (рис. 1). При увеличении дозы пирантела повторным введением в среду инкубации чувствительность к нему восстанавливается (рис. 2). Выявленная нами динамика

действия пирантела на локомоцию *C. elegans* согласуется с результатами опубликованных ранее работ других авторов, посвященных исследованию действия антигельминтиков на организмы нематод этого вида. В работе (Weaver et al., 2017) показано, что пирантел в диапазоне концентраций 0.17–1700 мкМ не вызывал гибели *C. elegans* в течение трех суток экспозиции к нему. После семидневной экспозиции к пирантелу отмечалась дозозависимая гибель нематод. При концентрации препарата 1700 мкМ погибали почти 100% особей. При концентрациях пирантела 170, 17 и 1.7 мкМ погибало 75, 35 и 10% нематод соответственно. Нарушения спонтанной локомоции *C. elegans* появлялись через сутки при концентрации пирантела 170 и 1700 мкМ, через двое суток при концентрации пирантела 17 мкМ, и через трое суток при более низких концентрациях пирантела. В работе (Lyske et al., 2013) приведены результаты исследования действия на *C. elegans* агонистов н-холинорецепторов пирантела, левамизола, трибендимидина и метиридина. Наблюдения за чередованием и длительностью периодов покоя и спонтанной двигательной активности нематод показали, что при увеличении времени экспозиции к левамизолу, трибендимидину и метиридину длительность периодов иммобилизации возрастает, а продолжительность периодов спонтанной активности, напротив, убывает. При экспозиции *C. elegans* к пирантелу длительность периодов иммобилизации была наибольшей в начале эксперимента и уменьшалась по мере увеличения времени действия препарата. Длительность периодов спонтанной активности мало отличалась при действии всех исследованных препаратов. В этой же работе показано, что после 40-минутной экспозиции к пирантелу были непрерывно или периодически иммобилизованы 53.33 и 46.66% нематод соответственно, в то время как при действии других препаратов 20–60% *C. elegans* сохраняли постоянную двигательную активность до конца эксперимента (Lyske et al., 2013).

Различия в чувствительности к действию пирантела двух видов нематод – *C. elegans* и *C. briggsae* – могут обуславливаться особенностями их нервных систем. Пирантел является агонистом н-холинорецепторов L-субтипа. Ранее нами были выявлены различия в устойчивости лабораторных линий *C. elegans* и *C. briggsae* к превышению физиологического оптимума температуры (Kalinnikova et al., 2011), связанные с модуляцией как никотиновой, так и мускариновой холинергической трансмиссии (Kalinnikova et al., 2016). Более высокая, по сравнению с *C. elegans*, чувствительность *C. briggsae* к ионам меди, свинца и кадмия

также связана с различиями никотиновой холинергической трансмиссии (Егорова и др., 2021).

Заключение

В целом результаты, представленные в этой работе, показывают возможность быстрой адаптации *C. elegans* не только к низким (Колсанова и др., 2011), но и к высоким (до 250 мкМ) дозам пирантела уже при его однократном применении. Аналогичная динамика нематоцидной активности пирантела была выявлена нами и в экспериментах с *C. briggsae* при концентрации пирантела 125 мкМ. Причиной быстрой адаптации нематод к пирантелу может быть сокращение длительности периодов иммобилизации при увеличении экспозиции *C. elegans* к пирантелу, описанное в работе (Lyske et al., 2013). Возможность быстрой адаптации *C. elegans* и *C. briggsae* к пирантелу при его однократном приеме, выявленная в наших экспериментах, может отражать особенности динамики нематоцидной активности пирантела и в отношении других видов нематод. Это подтверждает необходимость строгого соблюдения рекомендованных дозировок при использовании антигельминтных препаратов, поскольку их применение в субтерапевтических дозах является существенным фактором, способствующим развитию лекарственной устойчивости гельминтов (Shalaby, 2013). Повторное применение пирантела повышает эффективность его антигельминтного действия, поскольку восстанавливает чувствительность нематод к препарату.

Список литературы

1. Егорова А.В., Калининкова Т.Б., Шагидуллин Р.Р. Токсическое действие меди, кадмия и свинца на свободноживущих почвенных нематод *Caenorhabditis elegans* и *Caenorhabditis briggsae* // Токсикологический вестник. 2021. №1. С. 43–46. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-1-43-46>.
2. Клярцкая И.Л., Вильцанюк И.А., Григоренко Е.И., Чернуха С.Н. Современные представления о лечении и диагностике гельминтозов // Крымский терапевтический журнал. 2010. №2. С. 144–147.
3. Колсанова Р.Р., Тимошенко А.Х., Гайнутдинов М.Х., Калининкова Т.Б. Действие левамизола и пирантела на поведение почвенных нематод *Caenorhabditis elegans* и *Caenorhabditis briggsae* // Ученые записки Казанского университета. Сер. Естественные науки. 2011. Т. 153, кн. 2. С. 180–189.
4. Avila D., Helmcke K., Aschner M. The *Caenorhabditis elegans* model as a reliable tool in neurotoxicology // Human & experimental toxicology. 2012. Vol. 31. P. 236–243. doi: 10.1177/0960327110392084.
5. Baird S.E., Chamberlin H.M. *Caenorhabditis briggsae* methods (December 18, 2006). The *C. elegans* Research Community, WormBook. doi:10.1895/wormbook.1.128.1 // URL: http://wormbook.org/chapters/www_Cbriggsaemethods/Cbriggsaemethods.pdf (дата обращения 28.03.2023).
6. Brenner S. The genetics of *Caenorhabditis elegans* // Genetics. 1974. Vol. 77. P. 71–94. <https://doi.org/10.1093/genet->

ics/77.1.71.

7. Coles G.C. Drug resistance and drug tolerance in parasites // *Trends in parasitology*. 2006. Vol. 22. P. 348. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2006.05.013>.

8. Dent J.A. What can *Caenorhabditis elegans* tell us about nematocides and parasites? // *Biotechnology and bioprocess engineering*. 2001. Vol. 6. P. 252–263. <https://doi.org/10.1007/bf02931986>

9. Ding X., Njus Z., Kong T., Su W., Ho C.-M., Pandey S. Effective drug combination for *Caenorhabditis elegans* nematodes discovered by output-driven feedback system control technique // *Science Advances*. 2017. Vol. 3. eaao1254. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aao1254>.

10. Fleming J.T., Squire M.D., Barnes T.M., Tornoe C., Matsuda K., Ahnn J., Fire A., Sulston J.E., Baenard E.A., Sattelle D.B., Lewis J.A. *Caenorhabditis elegans* levamisole resistance genes lev-1, unc-29 and unc-38 encode functional nicotinic acetylcholine receptor subunits // *Journal of Neuroscience*. 1997. Vol. 17. P. 5843–5857. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-15-05843.1997>.

11. Gottschalk A., Almedon R.B., Schedletzky T., Anderson S.D., Yates III J.R., Schafer W.R. Identification and characterization of novel nicotinic receptor associated proteins in *Caenorhabditis elegans* // *The EMBO journal*. 2005. Vol. 24. P. 2566–2578. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600741>.

12. Gupta B.P., Johnsen R., Chen N. Genomics and biology of the nematode *Caenorhabditis briggsae* (May 3, 2007). The *C. elegans* Research Community, WormBook. doi/10.1895/wormbook.1.136.1 // URL: http://wormbook.org/chapters/www_genomesCbriggsae/genomesCbriggsae.pdf (дата обращения 28.03.2023).

13. Hahnel S.R., Dilks C.M., Heisler I., Andersen E.C., Kulke D. *Caenorhabditis elegans* in anthelmintic research – Old model, new perspectives // *International journal for parasitology: drugs and drug resistance*. 2020. Vol. 14. P. 237–248. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2020.09.005>.

14. Harrow I.D., Gratton K.A. Mode of action of the anthelmintics morantel, pyrantel and levamisole in the muscle cell membrane of the nematode *Ascaris suum* // *Pesticide science*. 1985. Vol. 16. P. 662–672. <https://doi.org/10.1002/ps.2780160612>.

15. Holden-Dye L., Walker R.J. Anthelmintic drugs and nematocides: studies in *Caenorhabditis elegans* (December 16, 2014). The *C. elegans* Research Community, WormBook. doi/10.1895/wormbook.1.143.2 // URL: http://wormbook.org/chapters/www_anthelminticdrugs.2/anthelminticdrugs.2.pdf (дата обращения 28.03.2023).

16. Kalinnikova T.B., Timoshenko A.Kh., Tarasov O.Yu., Gainutdinov T.M., Gainutdinov M.Kh. Thermotolerance of soil nematodes *Caenorhabditis briggsae* AF16 and *Caenorhabditis elegans* N2 under experimental conditions // *Russian journal of ecology*. 2011. Vol. 42, №5. P. 435–437. <https://doi.org/10.1134/s1067413611050079>.

17. Kalinnikova T.B., Kolsanova R.R., Gainutdinov M.Kh. *Caenorhabditis elegans* as a convenient model organism for understanding heat stress effects upon intact nervous system // *Heat stress: causes, treatment and prevention*. NY: Nova Science Publishers, 2012. P. 113–140.

18. Kalinnikova T.B., Kolsanova R.R., Belova E.B., Shagidullin R.R., Gainutdinov M.Kh. Opposite responses of the cholinergic nervous system to moderate heat stress and hyperthermia in two soil nematodes // *Journal of thermal biology*. 2016. Vol. 62. P. 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2016.05.007>.

19. Katiki L.M., Ferreira J.F.S., Zajac A.M., Master C., Lindsay D.S., Chagas A.C.S., Amarante A.F.T. *Caenorhabditis elegans* as a model to screen plant extracts and compounds as natural anthelmintics for veterinary use // *Veterinary parasitology*.

2011. Vol. 182. P. 264–268. doi:10.1016/j.vetpar.2011.05.020.

20. Lycke R., Parashar A., Pandey S. Microfluidics-enabled method to identify modes of *Caenorhabditis elegans* paralysis in four anthelmintics // *Biomicrofluidics*. 2013. Vol. 7. P. e064103. <https://doi.org/10.1063/1.4829777>.

21. Shalaby H.A. Anthelmintic resistance; how to overcome it? // *Iranian journal of parasitology*. 2013. Vol. 8. P. 18–32.

22. Sleight J.N. Functional analysis of nematode nicotinic receptors // *Bioscience Horizons*. 2010. Vol. 3. P. 29–39. <https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzq005>.

23. Weaver K.J., May C.J., Ellis B.L. Using a health-rating system to evaluate the usefulness of *Caenorhabditis elegans* as a model for anthelmintic study // *PLoS ONE*. 2017. P. 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179376>.

References

1. Egorova A. V., Kalinnikova T. B., Shagidullin R. R. Toxicheskoe deistvie medi, kadmiya i svintsa na svobodnozhivushchikh pochvennykh nematod *Caenorhabditis elegans* i *Caenorhabditis briggsae* [Toxic action of copper, cadmium and lead on organisms of free-living soil nematodes *Caenorhabditis elegans* and *Caenorhabditis briggsae*] // *Toxikologicheskii vestnik* [Toxicological Review]. 2021. No 1. P. 43–46. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-1-43-46>.

2. Klyaritskaya I.L., Vil'tsanjuk I.A., Grigorenko E.I., Chernukha S.N. Sovremennye predstavleniya o lechenii i diagnostike gelmintozov [Modern conception about treatment and diagnostics of helminthosis] // *Krimskij terapevtichnij zhurnal* [Crimean therapeutic journal]. 2010. No 2. P. 144–147.

3. Kolsanova R.R., Timoshenko A.Kh., Gainutdinov M.Kh., Kalinnikova T.B. Deistvie levamisola i pirantela na povedenie pochvennykh nematod *Caenorhabditis elegans* i *Caenorhabditis briggsae* [Levamisole and pyrantel action upon behavior of soil nematodes *Caenorhabditis elegans* and *Caenorhabditis briggsae*] // *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Estestvennye nauki* [Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series]. 2011. Vol. 153, No 2. P. 180–189.

4. Avila D., Helmcke K., Aschner M. The *Caenorhabditis elegans* model as a reliable tool in neurotoxicology // *Human & experimental toxicology*. 2012. Vol. 31. P. 236–243. doi: 10.1177/0960327110392084.

5. Baird S.E., Chamberlin H.M. *Caenorhabditis briggsae methods* (December 18, 2006). The *C. elegans* Research Community, WormBook. doi/10.1895/wormbook.1.128.1 // URL: http://wormbook.org/chapters/www_Cbriggsaemethods/Cbriggsaemethods.pdf (дата обращения 28.03.2023).

6. Brenner S. The genetics of *Caenorhabditis elegans* // *Genetics*. 1974. Vol. 77. P. 71–94. <https://doi.org/10.1093/genetics/77.1.71>.

7. Coles G.C. Drug resistance and drug tolerance in parasites // *Trends in parasitology*. 2006. Vol. 22. P. 348. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2006.05.013>.

8. Dent J.A. What can *Caenorhabditis elegans* tell us about nematocides and parasites? // *Biotechnology and bioprocess engineering*. 2001. Vol. 6. P. 252–263. <https://doi.org/10.1007/bf02931986>.

9. Ding X., Njus Z., Kong T., Su W., Ho C.-M., Pandey S. Effective drug combination for *Caenorhabditis elegans* nematodes discovered by output-driven feedback system control technique // *Science Advances*. 2017. Vol. 3. eaao1254. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aao1254>.

10. Fleming J.T., Squire M.D., Barnes T.M., Tornoe C., Matsuda K., Ahnn J., Fire A., Sulston J.E., Baenard E.A., Sattelle D.B., Lewis J.A. *Caenorhabditis elegans* levamisole resistance genes lev-1, unc-29 and unc-38 encode functional nicotinic acetylcholine receptor subunits // *Journal of Neuroscience*.

1997. Vol. 17. P. 5843–5857. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-15-05843.1997>.

11. Gottschalk A., Almedon R.B., Schedletzky T., Anderson S.D., Yates III J.R., Schafer W.R. Identification and characterization of novel nicotinic receptor associated proteins in *Caenorhabditis elegans* // The EMBO journal. 2005. Vol. 24. P. 2566–2578. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600741>.

12. Gupta B.P., Johnsen R., Chen N. Genomics and biology of the nematode *Caenorhabditis briggsae* (May 3, 2007). The *C. elegans* Research Community, WormBook. doi/10.1895/wormbook.1.136.1 // URL: http://wormbook.org/chapters/www_genomesCbriggsae/genomesCbriggsae.pdf (accessed 28.03.2023).

13. Hahnel S.R., Dilks C.M., Heisler I., Andersen E.C., Kulde D. *Caenorhabditis elegans* in anthelmintic research – Old model, new perspectives // International journal for parasitology: drugs and drug resistance. 2020. Vol. 14. P. 237–248. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2020.09.005>.

14. Harrow I.D., Gratton K.A. Mode of action of the anthelmintics morantel, pyrantel and levamisole in the muscle cell membrane of the nematode *Ascaris suum* // Pesticide science. 1985. Vol. 16. P. 662–672. <https://doi.org/10.1002/ps.2780160612>.

15. Holden-Dye L., Walker R.J. Anthelmintic drugs and nematicides: studies in *Caenorhabditis elegans* (December 16, 2014). The *C. elegans* Research Community, WormBook. doi/10.1895/wormbook.1.143.2 // URL: http://wormbook.org/chapters/www_anthelminticdrugs.2/anthelminticdrugs.2.pdf (accessed 28.03.2023).

16. Kalinnikova T.B., Timoshenko A.Kh., Tarasov O.Yu., Gainutdinov T.M., Gainutdinov M.Kh. Thermotolerance of soil nematodes *Caenorhabditis briggsae* AF16 and *Caenorhabditis elegans* N2 under experimental conditions // Russian journal of ecology. 2011. Vol. 42, No 5. P. 435–437. <https://doi.org/10.1134/s1067413611050079>.

17. Kalinnikova T.B., Kolsanova R.R., Gainutdinov M.Kh. *Caenorhabditis elegans* as a convenient model organism for understanding heat stress effects upon intact nervous system // Heat stress: causes, treatment and prevention. NY: Nova Science Publishers, 2012. P. 113–140.

18. Kalinnikova T.B., Kolsanova R.R., Belova E.B., Shagidullin R.R., Gainutdinov M.Kh. Opposite responses of the cholinergic nervous system to moderate heat stress and hyperthermia in two soil nematodes // Journal of thermal biology. 2016. Vol. 62. P. 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2016.05.007>.

19. Katiki L.M., Ferreira J.F.S., Zajac A.M., Master C., Lindsay D.S., Chagas A.C.S., Amarante A.F.T. *Caenorhabditis elegans* as a model to screen plant extracts and compounds as natural anthelmintics for veterinary use // Veterinary parasitology. 2011. Vol. 182. P. 264–268. doi:10.1016/j.vetpar.2011.05.020.

20. Lycke R., Parashar A., Pandey S. Microfluidics-enabled method to identify modes of *Caenorhabditis elegans* paralysis in four anthelmintics // Biomicrofluidics. 2013. Vol. 7. P. e064103. <https://doi.org/10.1063/1.4829777>.

21. Shalaby H.A. Anthelmintic resistance; how to overcome it? // Iranian journal of parasitology. 2013. Vol. 8. P. 18–32.

22. Sleight J.N. Functional analysis of nematode nicotinic

receptors // Bioscience Horizons. 2010. Vol. 3. P. 29–39. <https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzq005>.

23. Weaver K.J., May C.J., Ellis B.L. Using a health-rating system to evaluate the usefulness of *Caenorhabditis elegans* as a model for anthelmintic study // PLoS ONE. 2017. P. 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179376>.

Egorova A.V., Gatiyatullina A.F., Kalinnikova T.B. The characteristic of dynamics of pyrantel nematocidal activity.

The dynamics of pyrantel nematocidal activity was investigated in experiments with two soil nematodes, namely *Caenorhabditis elegans* and *Caenorhabditis briggsae*. Pyrantel is agonist of L-subtype nicotinic acetylcholine receptors, which is used to treat different helminthiases of humans and animals. The characteristics of dynamics of pyrantel toxic action on *C. elegans* and *C. briggsae* organisms were revealed in this work. 60-minutes exposition to pyrantel in concentrations range 62.5–250 µM caused dose-dependent behavior disturbances of *C. elegans*. When exposure time was increased up to 90–180 minutes, some *C. elegans* repaired their coordinated swimming. The prolonged exposition to pyrantel (up to 240–360 minutes) decreased the percentage of *C. elegans* with normal locomotion. *C. briggsae* were more sensitive to negative pyrantel action. The decrease of percentage of nematodes without behavior disturbances was revealed during first 90 minutes of incubation with pyrantel. The prolonged exposition caused slight increase of nematode percentage with coordinated behavior only at pyrantel concentration of 125 µM. At lower pyrantel concentration (62.5 µM) the percentage of nematodes unable to sustain coordinated swimming was at the same level when exposure time increased up to 360 minutes. The repeated pyrantel addition into incubation medium after 60 minutes from experiment beginning led to drastic decrease of percentage of *C. elegans* with normal locomotion. The possibility of quick nematodes adaptation to single intake of pyrantel, revealed in this work, confirms the requirement of close adherence to recommended doses of anthelmintic drugs to protect the development of drug resistance of helminthes.

Keywords: *Caenorhabditis elegans*; *Caenorhabditis briggsae*; anthelmintic drugs; pyrantel.

Раскрытие информации о конфликте интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов / Disclosure of conflict of interest information: The author claims no conflict of interest

Информация о статье / Information about the article

Поступила в редакцию / Entered the editorial office: 18.04.2023

Одобрено рецензентами / Approved by reviewers: 04.05.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 11.05.2023

Сведения об авторах

Егорова Анастасия Васильевна, младший научный сотрудник, Институт проблем экологии и недропользования АН РТ, 420087, Россия, г. Казань, ул. Даурская, 28, E-mail: egorovanastassia@gmail.com.

Гатиятуллина Алсу Фоатовна, младший научный сотрудник, Институт проблем экологии и недропользования АН РТ, 420087, Россия, г. Казань, ул. Даурская, 28, E-mail: gaf9212@gmail.com.

Калинникова Татьяна Борисовна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией, Институт проблем экологии и недропользования АН РТ, 420087, Россия, г. Казань, ул. Даурская, 28, E-mail: tbkalinnikova@gmail.com.

Information about the authors

Anastasia V. Egorova, Junior Researcher, Research Institute for Problems of Ecology and Mineral Wealth Use of Tatarstan Academy of Sciences, 28, Daur'skaya st., Kazan, 420087, Russia, E-mail: egorovanastassia@gmail.com.

Alsu F. Gatiyatullina, Junior Researcher, Research Institute for Problems of Ecology and Mineral Wealth Use of Tatarstan Academy of Sciences, 28, Daur'skaya st., Kazan, 420087, Russia, E-mail: gaf9212@gmail.com.

Tatiana B. Kalinnikova, Head of the Laboratory, Research Institute for Problems of Ecology and Mineral Wealth Use of Tatarstan Academy of Sciences, 28, Daur'skaya st., Kazan, 420087, Russia, E-mail: tbkalinnikova@gmail.com.

