

**ЭКОЛОГИЯ**

УДК 615.284

**ДЕЙСТВИЕ ЛЕВАМИЗОЛА И ПИРАНТЕЛА  
НА ПОВЕДЕНИЕ ПОЧВЕННЫХ НЕМАТОД  
*Caenorhabditis elegans* И *Caenorhabditis briggsae***

*Р.Р. Колсанова, А.Х. Тимошенко,  
М.Х. Гайнутдинов, Т.Б. Калининкова*

**Аннотация**

Низкие (8–30 мкМ) концентрации агонистов н-холинорецепторов левамизола и пирантела вызывают обратимые нарушения функций нервной системы *C. elegans*, проявляющиеся в нарушениях моторной программы плавания. Чувствительность поведения к действию левамизола выше у *C. elegans*, чем у *C. briggsae*, но у *C. briggsae* выше, чем у *C. elegans* чувствительность к пирантелу. Отсутствие корреляции изменений чувствительности к левамизолу и пирантелу в эволюции *Caenorhabditis* объясняется различиями в действии этих нематодцидов, выявляющимися как на организменном, так и молекулярном уровнях.

**Ключевые слова:** *Caenorhabditis elegans*, *Caenorhabditis briggsae*, левамизол, пирантел, н-холинорецепторы.

**Введение**

В связи с широким распространением популяций паразитических червей в организмах людей, сельскохозяйственных и домашних животных, сельскохозяйственных растений и в природе [1–6] эти черви продолжают оставаться объектами многочисленных исследований в зоологии, медицине и ветеринарии. Одним из направлений этих исследований является изучение механизмов действия антигельминтных средств, которые используются в практике или предполагаются для этого использования, на организмы и популяции паразитических червей [5, 7, 8]. Сложность и высокая стоимость таких исследований в медицине и ветеринарии обусловлена как патогенностью многих паразитических червей для человека, так и необходимостью проведения экспериментов с заражением лабораторных животных, которыми, как правило, являются грызуны [5, 8, 9]. Поэтому в настоящее время в качестве модельного организма для изучения механизмов действия антигельминтных средств и определения их биологической активности часто используется свободноживущая почвенная нематода *Caenorhabditis elegans* [9–11].

Одним из основных направлений борьбы с гельминтами в организмах человека и животных продолжает оставаться применение агонистов никотиновых рецепторов ацетилхолина, которые высокотоксичны для червей, но безопасны

для человека и млекопитающих из-за различий молекулярной структуры н-холинорецепторов, появившихся в ходе эволюции животных [9–11]. В этом направлении происходит поиск не только новых антигельминтных средств [9, 10], но и инсектицидов [12].

Известно, что мишенью действия неоникотиноидов – инсектицидов нового поколения, которые с высокой селективностью действуют на н-холинорецепторы насекомых, – является нервная система [12]. Поэтому целью настоящей работы явилась проверка гипотезы, предполагающей, что нервная система является самой чувствительной мишенью токсического действия агонистов н-холинорецепторов на организмы не только насекомых, но и паразитических червей. Для проверки этой гипотезы в качестве модельного был использован организм *C. elegans*. Дополнительно эксперименты проводились с организмами близкородственного к *C. elegans* вида *Caenorhabditis briggsae*.

### Методы

Для экспериментов использовали червей трехдневного возраста *C. elegans* дикой линии N2 и *C. briggsae* дикой линии AF16, выращенных при температуре 20 °С в стандартной среде выращивания нематод (СВН) с *E. coli* OP50 [13]. Эксперименты проводились с червями, инкубированными индивидуально в 1 мл жидкой среды (СВН, из которой были исключены агар, пептон и холестерин, или стандартная среда М9 [13]) при температуре 20 °С. Левамизол и пирантел фирмы Sigma растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО). Конечная концентрация ДМСО в среде при введении вместе с нематоцидами или в контрольных экспериментах составляла 0.5%. Для оценки нарушений поведения, индуцированных левамизолом и пирантелом, использовался микроскоп марки МБС-10, а критериями этих нарушений служили:

1) паралич червей, заключающийся в полной потере ими способности к плаванию, индуцированному механическим стимулом (встряхивание пробирки с червем). Черви в этом состоянии не реагируют на стимул или отвечают на него только движением концов тела;

2) нарушения моторной программы плавания червей. Черви сохраняют способность к плаванию, индуцированному механическим стимулом, но при этом выявляются различные его нарушения, такие как нарушения координации мышц, необходимой для синусоидальных движений тела, временная приостановка плавания, плавание по кругу и др.

При действии левамизола и пирантела на поведение *C. elegans* и *C. briggsae* в широком диапазоне варьировались концентрации нематоцидов и оценивалась зависимость нарушений поведения от времени экспозиции червей к нематоциду. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента [14].

### Результаты

Известно, что высокие концентрации левамизола и пирантела (0.5–1.0 мМ) вызывают у *C. elegans* гиперсокращение мышц тела и, как следствие, паралич червей [11].

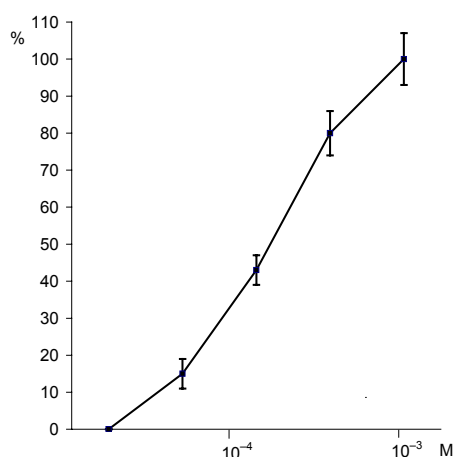


Рис. 1. Зависимость полного прекращения двигательной активности *C. elegans* от концентрации левамизола. По оси ординат – доля червей, потерявших способность к плаванию, индуцированному механическим стимулом; по оси абсцисс – концентрация левамизола. Время экспозиции червей к левамизолу – 90 мин. Эксперименты проводили в среде М9. В каждом варианте использовано 30 червей

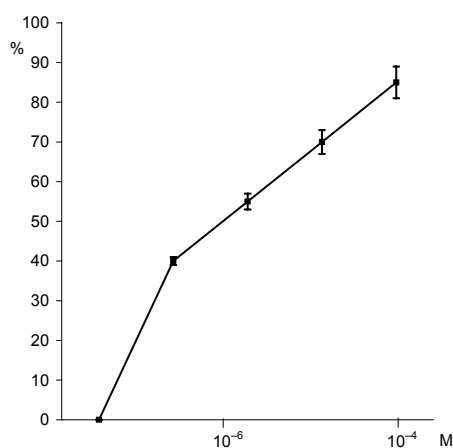


Рис. 2. Зависимость нарушений моторной программы плавания *C. elegans* от концентрации левамизола. По оси ординат – доля червей с нарушениями координации мышц, необходимой для плавания, индуцированного механическим стимулом; по оси абсцисс – концентрация левамизола. Время экспозиции червей к левамизолу – 90 мин. Эксперименты проводили в среде М9. В каждом варианте 30 червей

В соответствии с этими данными в среде М9, которая используется в большинстве исследований действия нематоцидов на организм *C. elegans* [10, 11], высокие (0.1–1.0 мМ) концентрации левамизола вызывали полную потерю способности червей к плаванию, индуцированному механическим стимулом (рис. 1). В то же время эта способность сохранялась при снижении концентраций левамизола, но выявлялись различные нарушения моторной программы плавания червя, такие как нарушения координации мышц, необходимой для синусоидальных движений тела при плавании, плавание с временными перерывами или по кругу и др. В среде М9 левамизол вызывал обратимые нарушения плавания *C. elegans* при пороговой концентрации  $8 \cdot 10^{-6}$  М (рис. 2).

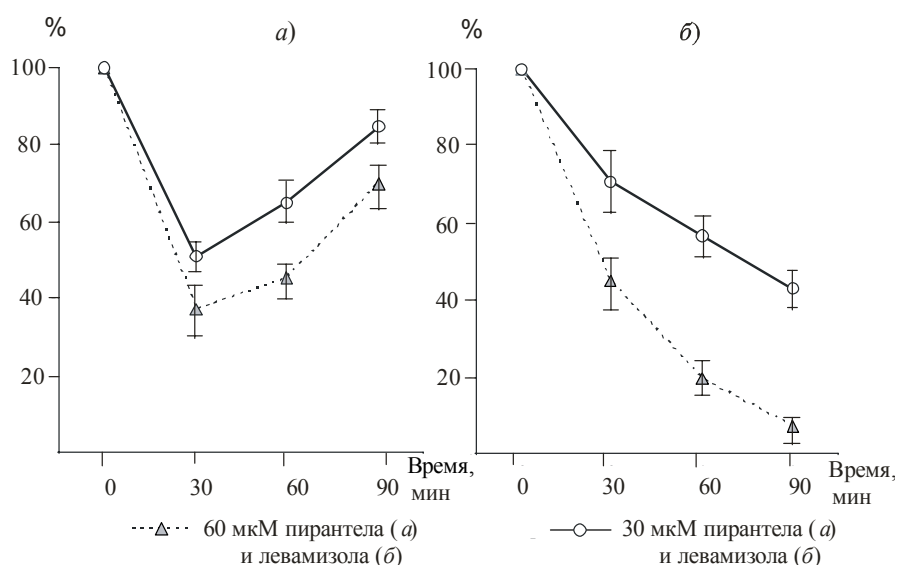


Рис. 3. Действие левамизола и пирантела на поведение *C. elegans*. По оси ординат – доля червей с нормальной моторной программой плавания, индуцированного механическим стимулом. По оси абсцисс – время экспозиции червей к левамизолу или пирантелу. Эксперименты проводили в СВН, из состава которой исключены агар, пептон и холестерин. В каждом варианте использовано 30 червей

Результаты экспериментов, в которых сравнивалась чувствительность поведения *C. elegans* к действию левамизола в среде М9 и в среде, соответствующей ионному составу СВН, показали, что эта чувствительность выше в среде М9 (рис. 2), так как в среде, ионный состав которой соответствует СВН, левамизол нарушал поведение червей при пороговой концентрации  $3 \cdot 10^{-5}$  М (рис. 3). Это различие может быть следствием разной скорости транспорта левамизола в организм, так как среда М9 гипертонична по сравнению с СВН, или неодинакового физиологического состояния организмов червей в этих средах, так как среда М9 используется в экспериментах с *C. elegans* из-за того, что черви в ней стерильны [13]. В связи с тем что инкубация *C. elegans* в среде М9 изменяет физиологическое состояние *C. elegans*, последующие эксперименты проводились в среде, ионный состав которой соответствовал СВН.

Результаты наших экспериментов, в которых исследовалась зависимость изменений поведения от времени экспозиции червей к левамизолу и пирантелу, выявили качественные различия действия этих нематоцидов на поведение *C. elegans*. Из-за высокой эффективности барьерной функции организма *C. elegans* (низкая проницаемость кутикулы для нематоцидов и низкая скорость обмена между кишечником червя и окружающей средой) увеличение времени экспозиции к нематоциду монотонно повышает его концентрацию во внутренней среде организма и, как следствие, должно усиливать токсический эффект нематоцида. В соответствии с этим представлением увеличение времени экспозиции к левамизолу усиливает нарушения поведения (рис. 3). При этом увеличение времени экспозиции червей к низким концентрациям пирантела с 30 до 90 мин не оказывает влияния на нарушения поведения, и более того, в эти сроки наблюдается нормализация поведения у части червей (рис. 3).

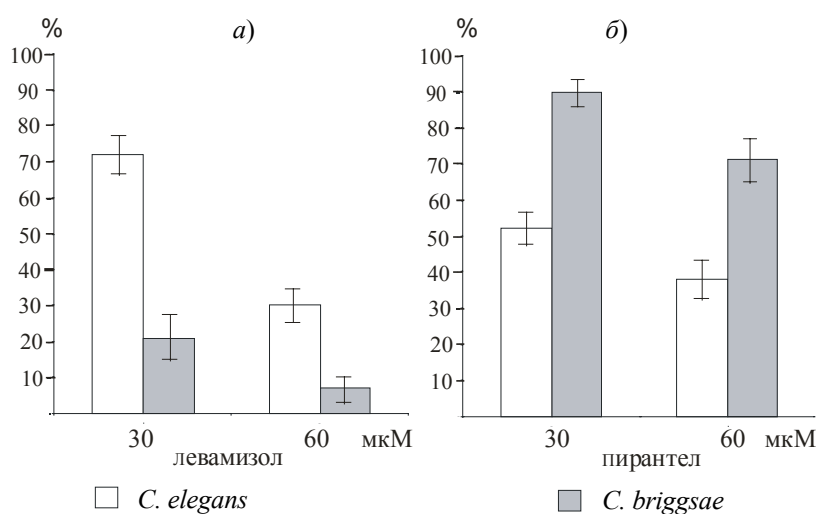


Рис. 4. Нарушения поведения *C. elegans* и *C. briggsae* левамизолом и пирантелом. По оси ординат – доля червей, сохранивших нормальное плавание, индуцированное механическим стимулом, в условиях 30-минутной экспозиции к левамизолу (а) и пирантелу (б). По оси абсцисс – концентрация левамизола (а) и пирантела (б). Эксперименты проводили в СВН, из состава которой исключены агар, пептон и холестерин. В каждом варианте 30 червей

Результаты проведенных экспериментов показали, что у *C. briggsae* по сравнению с *C. elegans* повышена чувствительность поведения к действию левамизола, развивающемуся во времени, но понижена чувствительность к пирантелу (рис. 4).

### Обсуждение

Левамизол и пирантел являются селективными агонистами никотиновых рецепторов ацетилхолина L-субтипа [9, 11, 15], которые широко используются в медицине и ветеринарии для лечения гельминтозов. Основой использования левамизола и пирантела как антигельминтных препаратов являются различия в молекулярной структуре никотиновых рецепторов млекопитающих и гельминтов, так как н-холинорецепторы L-субтипа, чувствительные к левамизолу и пирантелу, выявлены в организмах гельминтов, но не в организмах человека и млекопитающих.

Известно, что мишенью действия агонистов н-холинорецепторов, используемых как инсектициды нового поколения (неоникотиноиды), на организмы насекомых является нервная система [12]. В то же время токсическое действие этих агонистов (левамизол, пирантел и морантел) на организмы паразитических нематод и *C. elegans* традиционно рассматривается только как следствие связывания нематоцидов с н-холинорецепторами мышц тела, которое вызывает гиперсокращение этих мышц и, как следствие, парализует червей [8, 11]. Этому представлению противоречат результаты исследований, в которых методами молекулярной генетики показано, что гены н-холинорецепторов L-субтипа экспрессируются не только в мышцах, но и во многих нейронах *C. elegans* [16].

В соответствии с результатами этих исследований наши эксперименты показывают, что нервная система является самой чувствительной мишенью негативного влияния агонистов н-холинорецепторов на организмы не только насекомых [12], но и *C. elegans*. Во-первых, плавание червей, индуцированное механическим стимулом, нарушается концентрациями левамизола и пирантела, которые являются подпороговыми для гиперсокращения мышц тела и последующего паралича червей. Гиперсокращение мышц тела индуцируется левамизолом и пирантелом при их высоких концентрациях ( $\approx 10^{-3}$  М) [11], в то время как нарушения моторной программы плавания происходят при введении в среду низких концентраций левамизола ( $8 \cdot 10^{-6}$  М) (рис. 2) и пирантела ( $3 \cdot 10^{-5}$  М) (рис. 3). Во-вторых, из-за отсутствия у организма *C. elegans* циркуляторной системы и органа внешнего дыхания нарушения поведения, индуцированные низкими концентрациями левамизола и пирантела, не могут быть следствием нарушений дыхания или циркуляции внутренней среды организма. В третьих, нарушения моторной программы плавания *C. elegans*, индуцированные левамизолом и пирантелом, сходны с нарушениями поведения червя, индуцированными воздействиями с рассеянными эффектами в нервной системе червя, такими как тепловой стресс [17] и введение в среду алкоголя [18].

Выявленная в настоящей работе высокая чувствительность нервной системы *C. elegans* к левамизолу и пирантелу согласуется с тем, что при использовании этих агонистов н-холинорецепторов L-субтипа в качестве антигельминтных средств в ряде случаев может проявляться их побочное негативное влияние на функции центральной нервной системы человека [19].

Известно, что н-холинорецепторы в нейронах и мышцах млекопитающих и птиц качественно различны (субъединицы  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  и  $\epsilon$  в мышцах и  $\alpha 2$ -10,  $\beta 2$ -4 в нейронах) [20]. Поэтому низкие после прохождения через слизистую кишечника и гематоэнцефалический барьер концентрации этих антигельминтных средств потенциально могут быть эффективными для нарушения интегративных функций центральной нервной системы человека [19].

Известно, что низкие концентрации левамизола ( $5 \cdot 10^{-5}$  М) могут стимулировать откладку яиц *C. elegans* в результате активации н-холинорецепторов в нейронах [21], но этот эффект рассматривается как физиологический, так как левамизол в этих экспериментах имитировал действие эндогенного ацетилхолина. Нарушения моторной программы плавания, проявляющиеся при действии левамизола и пирантела в наших экспериментах, свидетельствуют о том, что низкие концентрации этих нематоцидов нарушают интегративные функции нервной системы *C. elegans*, и поэтому их действие на организм червя токсично.

Левамизол и пирантел являются селективными агонистами н-холинорецепторов L-субтипа и традиционно рассматриваются как воздействия на организм *C. elegans*, различающиеся только по эффективности [11]. Поэтому неожиданными оказались результаты экспериментов, в которых выявились качественные различия в действии левамизола и пирантела на поведение *C. elegans*. Эти различия заключаются в том, что нарушения поведения червей усиливаются увеличением времени экспозиции *C. elegans* к левамизолу, но не к пирантелу (рис. 3), а при сравнении чувствительности к нематоцидам поведения червей близкородственных видов (*C. elegans* и *C. briggsae*) различия в чувствительности

к левамизолу и пирантелу разнонаправлены (рис. 4). Качественные различия в действии левамизола и пирантела на организм *C. elegans* ранее не выявлялись, но были обнаружены при действии этих нематоцидов на мышцы и организмы паразитических червей. При действии на мышцы нематоды *Ascaris suum* функция «доза – эффект» монотонная с насыщением для левамизола и имеет колоколообразную форму для пирантела [22], а при действии пирантела на паразитических червей рода *Oesophagostomum* в организмах рыб нематоды приобретают резистентность к нему, но не к левамизолу [23].

Известно, что при действии никотина на организм *C. elegans* зависимость изменения поведения от времени экспозиции к этому агонисту н-холинорецепторов сходна с той, которая выявлена нами при действии пирантела (рис. 3), и объясняется быстрой адаптацией червей к никотину [16].

При действии левамизола на организм *C. elegans* развитие нарушений поведения при увеличении времени экспозиции червей к нему объясняется монотонным увеличением концентрации левамизола во внутренней среде организма вследствие низкой проницаемости кутикулы червя для нематоцидов и многих других токсикантов. При этом развитие токсического действия никотина на организм *C. elegans* во времени ограничивается противоположно направленным процессом быстрой адаптации нервной системы *C. elegans* к никотину [15]. Поэтому отсутствие развития токсического эффекта пирантела при увеличении продолжительности его действия на организм свидетельствует о том, что нервная система *C. elegans* способна быстро адаптироваться к действию не только никотина [15], но и пирантела, при том что адаптация *C. elegans* к левамизолу отсутствует или малоэффективна.

Противоположно направленные различия чувствительности к левамизолу и пирантелу между *C. elegans* и *C. briggsae* (рис. 4) могут быть объяснены результатами исследований н-холинорецепторов L-субтипа, проводившихся методами молекулярной биологии и молекулярной генетики, которые показали возможность существования генетических вариантов этих н-холинорецепторов, у которых отсутствует корреляция чувствительности к пирантелу и левамизолу [24]. Результаты наших экспериментов с *C. elegans* и *C. briggsae* подтверждают эту возможность.

В настоящее время остаются неизвестными причины гибели *C. elegans* и паразитических нематод при длительном действии на их организмы низких концентраций нематоцидов – агонистов н-холинорецепторов – или при кратковременном действии высоких концентраций этих нематоцидов [10, 11]. Сохранение гомеостатической функции многоклеточного организма животного, заключающейся в стабилизации параметров внутренней среды организма (ионный состав, концентрация глюкозы и др.), необходимых для выживания составляющих организм клеток, является основным условием выживания целого организма животного при действии экстремальных факторов среды [25]. В свою очередь, сохранение гомеостаза невозможно без сохранения интегративных функций нервной системы, так как все жизненно важные переменные внутренней среды регулируются нервными системами не только у млекопитающих, но и у беспозвоночных [26]. Поэтому нарушения левамизолом интегративных функций нервной системы, которые первоначально проявляются только в обратимых

нарушениях локомоции, но развиваются во времени, могут быть причиной гибели организмов *C. elegans* и паразитических нематод.

В целом результаты работы позволяют сделать следующие выводы.

Нервная система является самой чувствительной мишенью токсического действия нематоцидов – агонистов n-холинорецепторов – на организм *C. elegans*.

Высокая чувствительность поведения *C. elegans* к этим нематоцидам позволяет использовать *C. elegans* как модельный организм для определения биологической активности нематоцидов, применяемых в медицине и ветеринарии.

Выявлены качественные различия чувствительности поведения двух близкородственных нематод – *C. elegans* и *C. briggsae* – к левамизолу и пирантелу.

### Summary

R.R. Kolsanova, A.Kh. Timoshenko, M.Kh. Gainutdinov, T.B. Kalinnikova. Levamisole and Pyrantel Action on the Behavior of Soil Nematodes *Caenorhabditis elegans* and *Caenorhabditis briggsae*.

Low (8–30  $\mu\text{M}$ ) concentrations of n-cholinergic agonists of levamisole and pyrantel cause reversible disturbances of *C. elegans* nervous system functions revealed in damage of the motor program for swimming. *C. elegans* sensitivity to levamisole is higher than that of *C. briggsae*, while *C. briggsae* is more sensitive to pyrantel. The lack of correlation between the sensitivity to levamisole and pyrantel in *Caenorhabditis* evolution is explained by different action of these nematocides at both organismic and molecular levels.

**Key words:** *Caenorhabditis elegans*, *Caenorhabditis briggsae*, levamisole, pyrantel, n-cholinergic receptors.

### Литература

1. Bethony J., Brooker S., Albonico M., Geiger S.M., Loukas A., Diemert D., Hotez P.J. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm // Lancet. – 2006 – V. 367, No 9521. – P. 1521–1532.
2. Kaplan R.M. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report // Trends Parasitol. – 2004 – V. 20, No 10. – P. 477–481.
3. Stewart T.B., Hale O.M. Losses to internal parasites in swine production // J. Anim. Sci. – 1988 – V. 66, No 6. – P. 1548–1554.
4. Nejsum P., Parker E.D. Jr., Frydenberg J., Roepstorff A., Boes J., Haque R., Astrup I., Prag J., Skov Sørensen U.B. Ascariasis is a zoonosis in denmark // J. Clin. Microbiol. – 2005. – V. 43, No 3. – P. 1142–1148.
5. Boes J., Helwig A.B. Animal models of intestinal nematode infections of humans // Parasitology. – V. 121, Suppl. – P. S97–S111.
6. Chitwood D.J. Research on plant-parasitic nematode biology conducted by the United States Department of Agriculture-Agricultural Research Service // Pest Manag. Sci. – 2003. – V. 59, No 6–7. – P. 748–753.
7. Williamson S.M., Robertson A.P., Brown L., Williams T., Woods D.J., Martin R.J., Sattelle D.B., Wolstenholme A.J. The nicotinic acetylcholine receptors of the parasitic nematode *Ascaris suum*: formation of two distinct drug targets by varying the relative expression levels of two subunits // PLoS Pathog. – 2009. – V. 5, No 7. – P. e1000517-1–e1000517-11.
8. Martin R.J., Valkanov M.A., Dale V.M.E., Robertson A.P., Murray I. Electrophysiology of *Ascaris* muscle and anti-nematodal drug action // Parasitology. – 1996. – V. 113, Suppl. – P. S137–S156.



9. Dent J.A. What can *Caenorhabditis elegans* tell us about nematocides and parasites? // Biotechnol. Bioprocess Eng. – 2001. – V. 6, No 4. – P. 252–263.
10. Hu Y., Xiao S.-H., Aroian R.V. The new anthelmintic tribendimidine is an L-type (levamisole and pyrantel) nicotinic acetylcholine receptor agonist // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2009. – V. 3, No 8. – P. e499-1–e499-9.
11. Sleight J.N. Functional analysis of nematode nicotinic receptors // Biosci. Horizons. – 2010. – V. 3, No 1. – P. 29–39.
12. Tomizawa M., Casida J. Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect mammalian nicotinic receptors // Annu. Rev. Entomol. – 2003. – V. 48. – P. 339–364.
13. Brenner S. The genetics of *Caenorhabditis elegans* // Genetics. – 1974. – V. 77, No 1. – P. 71–94.
14. Плохинский Н.А. Алгоритмы биометрии. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1980. – 150 с.
15. Gottschalk A., Almedom 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 J. – 2005. – V. 24, No 14. – P. 2566–2578.
16. Fleming J.T., Squire M.D., Barnes T.M., Tornoe C., Matsuda K., Ahnn J., Fire A., Sulston J.E., Barnard 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 // J. Neurosci. – 1997. – V. 17, No 15. – P. 5843–5857.
17. Калининкова Т.Б., Тимошенко А.Х., Гайнутдинов Т.М., Гиндина В.В., Гайнутдинов М.Х. Адаптация нематоды *Caenorhabditis elegans* к высокой температуре среды // Журн. эвол. биох. и физиол. – 2006. – Т.42, № 5. – С. 457–462.
18. Гайнутдинов М.Х., Тимошенко А.Х., Петров А.М., Гайнутдинов Т.М., Калининкова Т.Б. Сенсibilизация этанолом нервной системы нематоды *Caenorhabditis elegans* к тепловому стрессу // Бюл. экспер. биол. мед. – 2010. – Т. 150, № 7. – С. 62–65.
19. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. – Харьков: Торсинг, 1998.
20. Lindstrom J.M. Nicotinic acetylcholine receptors of muscles and nerves: comparison of their structures, functional roles and vulnerability to pathology // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2003. – V. 998. – P. 41–52.
21. Kim J., Poole D.S., Waggoner L.E., Kempf A., Ramirez D.S., Treschow P.A., Schafer W.R. Genes affecting the activity of nicotinic receptors involved in *Caenorhabditis elegans* egg-laying behavior // Genetics. – 2001. – V. 157, No 4. – P. 1599–1610.
22. 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* // Pestic. Sci. – 1985. – V. 16, No 6. – P. 662–672.
23. Bjørn H., Roepstorff A., Waller P.J., Nansen P. Resistance to levamisole and cross-resistance between pyrantel and levamisole in *Oesophagostomum quadrispinulatum* and *Oesophagostomum dentatum* of pigs // Vet. Parasitol. – 1990. – V. 37, No 1. – P. 21–30.
24. Bartos M., Rayes D., Bouzat S. Molecular determinants of pyrantel selectivity in nicotinic receptors // Mol. Pharmacol. – 2006. – V. 70, No 4. – P. 1307–1318.
25. Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis // JAMA. – 1992. – V. 267, No 9. – P. 1244–1252.
26. Hartenstein V. The neuroendocrine system of invertebrates: a developmental and evolutionary perspectives // J. Endocrinol. – 2006. – V. 190, No 3. – P. 555–570.

Поступила в редакцию  
06.04.11

**Колсанова Руфина Рифкатовна** – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной экологии Института проблем экологии и недропользования АН РТ, г. Казань.

E-mail: *rufina-r@bk.ru*

**Тимошенко Алия Халиловна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной экологии Института проблем экологии и недропользования АН РТ, г. Казань.

E-mail: *aliusha1976@mail.ru*

**Гайнутдинов Марат Хамитович** – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной экологии Института проблем экологии и недропользования АН РТ, г. Казань.

E-mail: *mgainutdinov@gmail.com*

**Калинникова Татьяна Борисовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной экологии Института проблем экологии и недропользования АН РТ, г. Казань.

E-mail: *tbkalinnikova@gmail.com*