

# СЕНСИТИЗАЦИЯ НИКОТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНА ПОЧВЕННОЙ НЕМАТОДЫ CAENORHABDITIS ELEGANS МАУРАС ИОНАМИ $\text{Cu}^{2+}$ И $\text{Cd}^{2+}$

## SENSITIZATION OF NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS OF SOIL NEMATODE CAENORHABDITIS ELEGANS MAUPAS BY $\text{Cu}^{2+}$ AND $\text{Cd}^{2+}$ IONS

**A. Egorova  
T. Kalinnikova  
R. Kolsanova  
M. Gainutdinov  
R. Shagidullin**

*Summary.* In experiments with soil nematodes *C. elegans* it was shown that short-term exposition of nematodes to  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Cd}^{2+}$  ions (30–60  $\mu\text{M}$ ) caused sensitization of nicotinic acetylcholine receptors. This sensitization revealed in the increase of the sensitivity of swimming, as induced by mechanical stimulus, to agonist of nicotinic receptors levamisole and was a consequence of activation of nociceptive sensory neurons by  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Cd}^{2+}$  ions. Sensitization of nicotinic cholinergic receptors caused activation of cholinergic transmission, which revealed in rise of sensitivity of nematodes behavior to partial inhibition of acetylcholinesterase by aldicarb.

*Keywords:* *Caenorhabditis elegans*, nicotinic acetylcholine receptors, copper and cadmium ions, behavior.

**Егорова Анастасия Васильевна**

М.н.с., Институт проблем экологии  
и недропользования Академии наук Республики  
Татарстан, г. Казань  
egorovanastassia@gmail.com

**Калинникова Татьяна Борисовна**

К.б.н., Институт проблем экологии  
и недропользования Академии наук Республики  
Татарстан, г. Казань  
tbkalinnikova@gmail.com

**Колсанова Руфина Рифкатовна**

К.б.н., н.с., Институт проблем экологии  
и недропользования Академии наук Республики  
Татарстан, г. Казань  
rufina@kolsanova.com

**Гайнутдинов Марат Хамитович**

Д.б.н., с.н.с., Институт проблем экологии  
и недропользования Академии наук Республики  
Татарстан, г. Казань  
tgainutdinov@gmail.com

**Шагидуллин Рифгат Роальдович**

Д.х.н., Институт проблем экологии  
и недропользования Академии наук Республики  
Татарстан, г. Казань  
shagidullin@mail.ru

*Аннотация.* В экспериментах с почвенными нематодами *C. elegans* показано, что кратковременная экспозиция нематод к ионам  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  (30–60 мкМ) вызывает сенситизацию никотиновых рецепторов ацетилхолина. Эта сенситизация проявляется в увеличении чувствительности плавания, индуцированного механическим стимулом, к агонисту никотиновых рецепторов левамизолу и является следствием активации ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  ноцицептивных сенсорных нейронов. Сенситизация никотиновых рецепторов вызывает активацию холинергической синаптической трансмиссии, проявляющейся в увеличении чувствительности поведения нематод к частичному ингибированию ацетилхолинэстеразы алдикарбом.

*Ключевые слова:* нематода *Caenorhabditis elegans*, никотиновые рецепторы ацетилхолина, ионы меди и кадмия, поведение.

### Введение

**М**едь и кадмий являются поллютантами с токсическим действием на организмы человека и животных. Нервная система рассматривается как самая чувствительная мишень действия тяжелых металлов на многоклеточные организмы человека и животных [1–3]. В то же время известно, что информация

об опасных или потенциально опасных факторах окружающей среды и внутренней среды организма поступает в нервную систему организмов человека и животных через полимодальные ноцицептивные сенсорные нейроны, чувствительные к токсикантам, экстремальным изменениям температуры и другим неблагоприятным факторам среды [4–7]. В связи с консерватизмом эволюции молекулярных механизмов функций нервной систе-

мы и чрезвычайной сложностью организации нервных систем млекопитающих удобной моделью для изучения механизмов процессов, происходящих в нервной системе в норме и при патологии, является нервная система свободноживущей почвенной нематоды *Caenorhabditis elegans* [8–10]. У гермафродитов *C. elegans* нервная система состоит всего из 302 нейронов, более половины из которых являются холинергическими [11]. Известно, что ионы  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  вызывают у *C. elegans* адаптивную реакцию избегания сред с высоким содержанием этих тяжелых металлов в результате активации полимодальных ноцицептивных нейронов ADL, ASE и ASH [3, 12]. Холинергическая система играет ключевую роль в регуляции всех основных функций в организмах человека и животных. У *C. elegans* как командные, так и моторные нейроны являются холинергическими [11]. Сигналы, поступающие из ноцицептивных нейронов, потенциально могут оказывать влияние на холинергическую трансмиссию в синапсах между нейронами или между моторными нейронами и мышцами тела [6] для увеличения скорости избегания сред с тяжелыми металлами. В пользу этого предположения свидетельствует активация холинергической синаптической трансмиссии неблагоприятным повышением температуры окружающей среды [13], которое, так же, как и тяжелые металлы, стимулирует ноцицептивные сенсорные нейроны [14–17]. Поэтому целью работы явилась проверка гипотезы, предполагающей, что формирование реакции избегания *C. elegans* опасного или потенциально опасного содержания ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  включает в себя адаптивную активацию холинергической синаптической трансмиссии. Для достижения этой цели был использован фармакологический анализ плавания *C. elegans*, индуцированного механическим стимулом, с использованием ингибитора ацетилхолинэстеразы (АХ-эстеразы) алдикарба и агониста никотиновых рецепторов ацетилхолина (н-холинорецепторов) нематод левамизола.

### Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили в сентябре–ноябре с *C. elegans* линии дикого типа N2, предоставленной Caenorhabditis Genetics Center. Нематод выращивали при 22 °С в чашках Петри со стандартной средой выращивания нематод и *E. coli* OP50 для кормления [18]. Эксперименты проводили с нематодами трехдневного возраста, инкубированными индивидуально в 1 мл NG буфера [18] при температуре 22 °С. Нарушения поведения, вызванные действием ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$ , регистрировали с использованием стереоскопического микроскопа SMZ-05. Показателями нарушения поведения нематод были среднее время проявления ошибок моторной программы плавания, индуцированного механическим стимулом (встряхиванием пробирки с *C. elegans*) и среднее время потери нематодами способности к плаванию, ин-

дуцированному механическим стимулом. Ошибки моторной программы плавания, индуцированные ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$ , проявлялись в нарушениях координации сокращения и расслабления мышц, необходимой для синусоидальных движений тела при плавании и в способности поддерживать плавание в течение 10 секунд после механического стимула. Статистическую обработку результатов проводили с использованием углового преобразования Фишера  $\phi^*$ .

### Результаты

Для выяснения вопроса о возможном влиянии ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  на холинергическую систему *C. elegans* были проведены эксперименты, в которых исследовалось влияние этих ионов на чувствительность плавания нематод, индуцированного механическим стимулом, к действию ингибитора АХ-эстеразы алдикарба. Частичное ингибирование АХ-эстеразы вызывает дозозависимые нарушения моторной программы плавания, индуцированного механическим стимулом [13]. Эти нарушения первоначально проявляются в нарушениях координации сокращения и расслабления мышц тела, необходимой для синусоидальных движений тела при плавании [13], но при увеличении срока экспозиции к алдикарбу и его концентрации наступает паралич нематод (полная потеря способности к локомоции) [19–21]. Как показано в табл. 1–2, введение в среду  $\text{CuSO}_4$  или  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  вызывает снижение порога концентрации алдикарба, нарушающей моторную программу плавания после 15-минутной экспозиции к алдикарбу. В контрольных экспериментах 15-минутная экспозиция нематод к  $\text{CuSO}_4$  или  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  не вызывала изменений поведения *C. elegans* (табл. 1–2).

Частичное ингибирование АХ-эстеразы нарушает локомоцию *C. elegans* в результате аномального увеличения концентрации ацетилхолина (АХ), которое вызывает гиперактивацию н-холинорецепторов в нейронах и мышцах тела [19–21]. Поэтому двумя возможными причинами сенситизации поведения *C. elegans* к действию алдикарба ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  являются увеличение скорости секреции АХ холинергическими нейронами и сенситизация никотиновых рецепторов АХ в нейронах и мышцах.

В каждом варианте эксперимента, проводившегося в трех повторностях, использовано не менее 50 нематод

В каждом варианте эксперимента, проводившегося в трех повторностях, использовано не менее 50 нематод

Одним из самых эффективных агонистов н-холинорецепторов нематод является левамизол, действие которого на плавание, индуцированное механическим стимулом, сходно с действием алдикарба. Так же, как

Таблица 1. Влияние ионов  $\text{Cu}^{2+}$  на чувствительность поведения *C. elegans* к левамизолу и алдикарбу

Условия эксперимента	Доля нематод с нарушениями моторной программы плавания после 15-минутной экспозиции к левамизолу или алдикарбу (%)							
	Левамизол, мкМ				Алдикарб, мкМ			
	0	15	30	60	0	20	40	80
Без добавок	0	0	7±1	22±2	0	0	11±1	29±2
30 мкМ $\text{CuSO}_4$	0	0	17±2	36±2	0	0	15±1	36±2
60 мкМ $\text{CuSO}_4$	0	21±1	35±2	62±3	0	14±1	28±2	44±3
120 мкМ $\text{CuSO}_4$	0	26±2	37±2	64±3	0	21±1	45±2	58±2

Таблица 2. Влияние ионов  $\text{Cd}^{2+}$  на чувствительность поведения *C. elegans* к левамизолу и алдикарбу

Условия эксперимента	Доля нематод с нарушениями моторной программы плавания после 15-минутной экспозиции к левамизолу или алдикарбу (%)							
	Левамизол, мкМ				Алдикарб, мкМ			
	0	15	30	60	0	20	40	80
Без добавок	0	0	11±1	26±2	0	0	15±1	33±1
30 мкМ $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$	0	0	24±2	41±3	0	0	21±1	42±2
60 мкМ $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$	0	24±1	43±2	61±2	0	23±1	34±2	51±2
120 мкМ $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$	0	25±2	46±2	65±3	0	29±2	43±3	56±2

Таблица 3. Влияние ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  на токсическое действие левамизола на организм *C. elegans*

Условия эксперимента	Доля нематод, полностью утративших способность к плаванию, индуцированному механическим стимулом, после 90-минутной экспозиции к левамизолу (%)			
	Концентрация левамизола, мкМ			
	0	30	60	120
Без добавок	0	0	15±1	35±2
35 мкМ $\text{CuSO}_4$	0	12±1	31±2	52±2
70 мкМ $\text{CuSO}_4$	0	21±2	53±3	65±3
140 мкМ $\text{CuSO}_4$	0	23±1	60±2	69±3
35 мкМ $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$	0	10±1	35±2	56±2
70 мкМ $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$	0	18±1	59±3	66±2
140 мкМ $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$	0	22±1	67±3	77±3

и алдикарб, левамизол первоначально вызывает нарушения моторной программы плавания с сохранением способности нематод к плаванию, но при продлении экспозиции нематод к левамизолу они теряют способность к локомоции. Как показано в табл. 1, в экспериментах с 15-минутной экспозицией нематод к левамизолу и  $\text{CuSO}_4$  ионы  $\text{Cu}^{2+}$  вызывают увеличение чувствительности поведения к гиперактивации н-холинорецепторов левамизолом. Сходное действие на чувствительность плавания *C. elegans*, индуцированного механическим стимулом, оказывают ионы  $\text{Cd}^{2+}$  (табл. 2).

В каждом варианте эксперимента, проводившегося в трех повторностях, использовано не менее 50 нематод.

В следующей серии экспериментов исследовалось влияние ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  на чувствительность поведения *C. elegans* к длительной (90 мин) экспозиции к алдикарбу и левамизолу, которая вызывает не нарушения моторной программы плавания, а паралич нематод. Как показано в табл. 3, и в этих условиях ионы  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  вызывают увеличение чувствительности поведения *C. elegans* к частичному ингибированию АХ-эстеразы и гиперактивации н-холинорецепторов. Диапазоны концентраций  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$ , эффективные для усиления нарушений моторной программы плавания при кратковременной экспозиции к левамизолу и ускорения паралича нематод длительной экспозицией к левамизолу, в основном совпадают (табл. 3).

## Обсуждение

Организмы беспозвоночных животных способны переносить действие на них широкого спектра неблагоприятных факторов среды, как природных, так и антропогенного происхождения, благодаря наличию у них поведенческих и физиологических адаптивных реакций на эти факторы. Самой чувствительной мишенью действия экстремальных факторов среды, таких как сильное превышение физиологического оптимума температуры и токсиканты, на организмы беспозвоночных в большинстве случаев является нервная система [3, 9, 10, 13]. В то же время одной из функций нервной системы является восприятие сенсорной информации об опасных для организма изменениях окружающей среды и использование ее для формирования адаптивных реакций организма, как поведенческих, так и физиологических [4, 13–15]. Холинергическая система играет ключевую роль в регуляции всех основных функций организма *C. elegans*, так как в простой нервной системе этой нематоды более половины из 302 нейронов являются холинергическими [11].

Результаты этой работы свидетельствуют о том, что быстрой (15 мин) реакцией *C. elegans* на появление в среде ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  является активация холинергической синаптической трансмиссии. Эта активация проявляется в сенситизации локомоции к частичному ингибированию АХ-эстеразы алдикарбом и гиперактивации н-холинорецепторов левамизолом (табл. 1–2). Фармакологический анализ локомоции с использованием алдикарба и левамизола широко используется при изучении механизмов функций холинергической синаптической трансмиссии *C. elegans* методами молекулярной генетики [19–21]. Результаты этих исследований показали, что увеличение чувствительности локомоции к алдикарбу в результате мутаций генов, регулирующих функции холинергических синапсов, свидетельствует об активации холинергической синаптической трансмиссии. Эта активация может происходить в результате увеличения скорости секреции АХ нейронами или сенситизации н-холинорецепторов в нейронах или мышцах тела. В связи с тем, что ионы  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  вызывают увеличение чувствительности локомоции к агонисту н-холинорецепторов нематод левамизолу (табл. 1–2), очевидно, что механизмом активации холинергической синаптической трансмиссии ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  в наших экспериментах является сенситизация н-холинорецепторов.

Активация холинергической системы ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  может быть проявлением токсического действия этих тяжелых металлов на организм *C. elegans* или адаптивной реакцией организма на появление токсикантов в окружающей среде. Факты, свидетельствующие

о том, что эта активация не является следствием токсического действия  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  сводятся к следующему:

1. Кутикула *C. elegans* обладает чрезвычайно низкой проницаемостью как для тяжелых металлов, так и для многих других токсикантов и лекарств. Поэтому при изучении нарушений поведения *C. elegans*, индуцированных ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$ , используются длительный экспозиции нематод (4–6 часов при концентрациях 50–200 мкМ) [3, 22]. В наших экспериментах действие 30–60 мкМ  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  на холинергическую систему *C. elegans* проявлялось уже через 15 мин (табл. 1–2).

2. В контрольных экспериментах без алдикарба или левамизола 15-минутная экспозиция к  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  не вызвала нарушений моторной программы плавания (табл. 1–2).

3. В условиях наших экспериментов (кратковременная экспозиция к ионам  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$ ) ионы  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  индуцируют такую адаптивную форму поведения, как избегание локальных сред, содержащих эти катионы в концентрациях выше 10 мкМ [4].

В связи с тем, что избегание высоких концентраций токсикантов, потенциально опасных для организма, является адаптивной формой поведения, очевидно, что активация холинергической синаптической трансмиссии ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  также адаптивна. Регуляция локомоции *C. elegans* осуществляется системой нейронов, включающих в себя холинергические командные нейроны, холинергические моторные нейроны, сигналы из которых (АХ) вызывают сокращение мышц тела, и ГАМК-ергические нейроны, сигналы из которых ( $\gamma$ -аминомасляная кислота — ГАМК), напротив, расслабляют мышцы тела, принимающие участие в локомоции [11]. Одной из основных особенностей этой системы нейронов является то, что холинергические моторные нейроны дополнительно выполняют функции интернейронов, так как они иннервируют не только мышцы, но и ГАМК-ергические моторные нейроны [11]. Гены н-холинорецепторов экспрессируются как в нейронах, так и в мышцах тела [11]. Гиперактивация этих рецепторов в мышцах вызывает паралич нематод из-за нарушения холинергической трансмиссии в нервно-мышечных синапсах. При кратковременной (15 минут) экспозиции *C. elegans* к алдикарбу или к левамизолу нарушения моторной программы плавания происходят при сохранении способности нематод к плаванию. Поэтому очевидно, что в этих условиях  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  вызывают усиление холинергической трансмиссии в синапсах между нейронами, а не между моторными нейронами и мышцами.

Активация холинергической синаптической трансмиссии у *C. elegans* происходит при действии на орга-

низм не только ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$ , но и умеренного теплового стресса, переносимого организмом [13]. Эта активация рассматривается как механизм увеличения скорости избегания нематодами локальных сред с неблагоприятной высокой температурой. Поэтому и в средах с ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  активация холинергической синаптической трансмиссии может быть необходима для увеличения скорости избегания потенциально опасного действия тяжелых металлов на организм *C. elegans*. Известно, что избегание *C. elegans* сред с высокими концентрациями ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  индуцируется этими ионами без их проникновения во внутреннюю среду организма нематод через кутикулу в результате активации полимодальных ноцицептивных сенсорных нейронов ADL, ASE и ASH, контактирующих с окружающей средой [4]. Стимуляция этих нейронов ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  является единственно возможным объяснением активации холинергической синаптической трансмиссии в системе нейронов, регулирующей плавание *C. elegans* (табл. 1–2).

При действии левамизола и алдикарба на поведение *C. elegans* нарушения моторной программы плавания объясняются нарушением холинергической трансмиссии в межнейронных синапсах, но паралич нематод, напротив, рассматривается как следствие прекращения нервно-мышечной передачи [19–21]. Поэтому увеличение ионами  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  чувствительности к действию левамизола, проявляющемуся в полном обездвиживании нематод после длительной (90 минут) экспозиции к левамизолу или к левамизолу и тяжелому металлу (табл. 3) свидетельствует об активации холинергической транс-

миссии в нервно-мышечных синапсах. Результаты этих экспериментов показывают, что адаптация ноцицептивных нейронов *C. elegans* к ионам  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  является достаточно длительным процессом, так как действие этих ионов на организм *C. elegans* сохраняется десятки минут в условиях 90-минутной экспозиции нематод к ионам  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  в среде с левамизолом (табл. 3).

Ранее нами было показано, что активация холинергической синаптической трансмиссии в организме *C. elegans* индуцируется умеренным тепловым стрессом, переносимым организмом [13]. Результаты этой работы свидетельствуют о большом сходстве активации холинергической синаптической трансмиссии высокой температурой и тяжелыми металлами. Во-первых, в обоих случаях эта активация происходит в результате сенситизации н-холинорецепторов (табл. 1–2) [13]. Во-вторых, сенситизация н-холинорецепторов выявляется уже через 15 минут после увеличения температуры среды или экспозиции к ионам  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  (табл. 1–2) [13]. Информация как о потенциально опасной концентрации тяжелых металлов, так и о неблагоприятном превышении физиологического оптимума температуры (выше 26 °C) у *C. elegans* воспринимается ноцицептивными сенсорными нейронами и используется для формирования адаптивной реакции избегания локальных сред с высокой температурой или с высокой концентрацией тяжелых металлов [4, 14–17]. Этим объясняется неспецифичность активации холинергической синаптической трансмиссии стрессовыми условиями среды, выявляющаяся при действии ионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  (табл. 1–2) или высокой температуры [13].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wang B., Du Y. Cadmium and its neurotoxic effect // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2013. V. 2013. P. 898034:1–898034:12.
2. Mendez-Armenta M., Rios C. Cadmium neurotoxicity // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007. V. 23. P. 350–358.
3. Zhang Y., Ye B., Wang D. Effects of metal exposure on associative learning behavior in nematode *Caenorhabditis elegans* // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2010. V. 59. P. 129–136.
4. Sambongi Y., Nagae T., Liu Y., Yoshimizu T., Takeda K., Wada Y., Futai M. Sensing of cadmium and copper ions by externally exposed ADL, ASE, and ASH neurons elicits avoidance response in *Caenorhabditis elegans* // *NeuroReport.* 1999. V. 10. P. 753–757.
5. Miura S., Takahashi K., Imagawa T., Uchida K., Saito S., Tominaga M., Ohta T. Involvement of TRPA1 activation in acute pain induced by cadmium in mice // *Mol. Pain.* 2013. V. 9. P. e7.
6. Hilliard M. A., Bargmann C. I., Bazzicalupo P. C. *C. elegans* responds to chemical repellents by integrating sensory inputs from the head and the tail // *Curr. Biol.* 2002. V. 12. P. 730–734.
7. Tracey W. D. Nociception // *Curr. Biol.* 2017. V. 27. P. R129–R133.
8. Chen P., Martinez-Finley E. J., Bornhorst J., Chakraborty S., Aschner M. Metal-induced neurodegeneration in *C. elegans* // *Front. Aging Neurosci.* 2013. V. 5. Article 18.
9. 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 // In: *Heat Stress: Causes, Treatment and Prevention* / Eds. Stanislas Josipovich and Elias Ludwig. NY: Nova Science Publishers, 2012. P. 113–140.
10. Kalinnikova T. B., Shagidullin R. R., Kolsanova R. R., Osipova E. B., Zakharov S. V., Gainutdinov M. Kh. Acetylcholine deficiency in *Caenorhabditis elegans* induced by hyperthermia can be compensated by ACh-esterase inhibition or activation of GAR-3 mAChRs // *Environ. Nat. Resour. Res.* 2013. V. 3. P. 98–113.
11. Pereira L., Kratsios P., Serrano-Saiz E., Sheftel H., Mayo A. E., Hall D. H., White J. G., LeBoeuf B., Garcia L. R., Alon U., Hobert O. A cellular and regulatory map of the cholinergic nervous system of *C. elegans* // *eLife.* 2015. V. 4. P. e12432.
12. Hilliard M. A., Apicella A. J., Kerr R., Suzuki H., Bazzicalupo P., Schafer W. R. In vivo imaging of *C. elegans* ASH neurons: cellular response and adaptation to chemical repellents // *The EMBO J.* 2005. V. 24. P. 63–72.

13. 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 // *J. Therm. Biol.* 2016. V. 62. P. 37–49.
14. Schafer W. R. Tackling thermocompensation with multidimensional phenotyping // *BMC Biol.* 2012. V. 10. P. e91.
15. Glauser D. A., Chen W. C., Agin R., MacInnis B.L., Hellman A. B. Garrity P. A., Tan M.-W., Goodman M. B. Heat avoidance is regulated by transient receptor potential (TRP) channels and a neuropeptide signaling pathway in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics*. 2011. V. 188. P. 91–103.
16. Chatzigeorgiou M., Yoo S., Watson J. D., Lee W.-H., Spencer W. C., Kindt K. S., Hwang S. W., Miller III D.M., Treinin M., Driscoll M., Schafer W. R. Specific roles for DEG/ENaC and TRP channels in touch and thermosensation in *C. elegans* nociceptors // *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. P. 861–868.
17. Smith C. J., Watson J. D., Spencer W. C., O'Brien T., Cha B., Albeg A., Treinin M., Miller III D. M. Time-lapse imaging and cell-specific expression profiling reveal dynamic branching and molecular determinants of a multi-dendritic nociceptors in *C. elegans* // *Dev. Biol.* 2010. V. 345. P. 18–33.
18. Brenner S. The genetics of *Caenorhabditis elegans* // *Genetics*. 1974. V. 77. P. 71–94.
19. Chan J. P., Hu Z., Sieburth D. Recruitment of sphingosine kinase to presynaptic terminals by a conserved muscarinic signaling pathway promotes neurotransmitter release // *Genes Dev.* 2012. Vol. 26. P. 1070–1085.
20. Mahoney T. R., Luo S., Nonet M. L. Analysis of synaptic transmission in *Caenorhabditis elegans* using an aldicarb-sensitivity assay // *Nat. Protoc.* 2006. Vol. 1. P. 1772–1777.
21. Jospin M., Qi Y. B., Stawicki T. M., Boulin T., Schuske K. R., Horvitz R., Bessereau J.-L., Jorgensen E. M., Jin Y. A neuronal acetylcholine receptor regulates the balance of muscle excitation and inhibition in *Caenorhabditis elegans* // *PLoS Biology*. 2009. Vol. 7. e1000265.
22. Anderson G. L., Boyd W. A., Williams P. L. Assessment of sublethal endpoints for toxicity testing with nematode *Caenorhabditis elegans* // *Environ. Toxicol. Chem.* 2001. V. 20. P. 833–838.

© Егорова Анастасия Васильевна ( [egorovanastassia@gmail.com](mailto:egorovanastassia@gmail.com) ), Калининкова Татьяна Борисовна ( [tbkalinnikova@gmail.com](mailto:tbkalinnikova@gmail.com) ),  
Колсанова Руфина Рифкатовна ( [rufina@kolsanova.com](mailto:rufina@kolsanova.com) ),  
Гайнутдинов Марат Хамитович ( [mgainutdinov@gmail.com](mailto:mgainutdinov@gmail.com) ), Шагидуллин Рифгат Роальдович ( [shagidullin@mail.ru](mailto:shagidullin@mail.ru) ).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Г. Казань