

МЕХАНИЗМ АНТИГЕЛЬМИНТНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Гаврилова Надежда Алексеевна^{1✉}

¹Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Российская Федерация
¹д-р ветеринар. наук, проф., email:nadezhda.gavrilova65@mail.ru, orcid.org/0000-0001-5651-5976

РЕФЕРАТ

Глобальная проблема гельминтозов у животных усугубляется стремительным развитием резистентности паразитов к антигельминтикам, вызванным их широким и избыточным применением. Настоящая статья обобщает научные данные, посвященные изучению причин и механизмов возникновения антигельминтной резистентности у паразитов. Результаты многочисленных исследований подтверждают тенденцию к увеличению устойчивости гельминтов к таким классам препаратов, как бензимидазолы, тетрагидропиримидины, имидазотиазолы и макроциклические лактоны. Развитие резистентности гельминтов к антигельминтным препаратам обусловлено активацией клеточных механизмов, направленных на выведение лекарства, его метаболизм, а также модификацию или снижение доступности молекулярных мишеней. Эти процессы приводят к снижению эффективности препарата или ослаблению его терапевтического эффекта. Взаимосвязь между этими изменениями и уровнем резистентности варьируется в зависимости от вида гельминта. Макроциклические лактоны — это соединения, которые влияют на особые каналы в клетках, пропускающие хлорид-ионы. Эти каналы, управляемые лигандами, являются мишенью для разработки новых лекарств. Однако, если в генах, ответственных за создание этих каналов, происходят изменения (мутации), это может привести к тому, что лечение перестанет быть эффективным. Кроме того, существуют специальные белки-переносчики, такие как Р-гликопротеины, которые активно выкачивают лекарственные молекулы из клеток. Это снижает концентрацию препарата внутри клетки, не давая ему добраться до нужного. Механизм, по которому паразиты становятся устойчивыми к бензимидазольным антигельминтикам, напрямую связан с изменениями в структуре белка β -тубулина. Чтобы эффективно противостоять развитию этой устойчивости, первоочередной задачей является замедление распространения генов, которые способствуют ее формированию. Важно внедрять стратегии для замедления эволюции устойчивости на самых ранних этапах. Основным инструментом для достижения этой цели является поддержание достаточного "рефугиума" — доли популяции паразитов, которая не подвергается воздействию лекарственного средства. Такой подход предотвращает естественный отбор, который благоприятствует выживанию и размножению устойчивых форм паразитов.

Ключевые слова: гельминты, антигельминтики, механизм резистентности, рефугиум.

Для цитирования: Гаврилова Н.А. Механизм антигельминтной резистентности: пути решения проблемы. Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. 2026;1:123-126. <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2026.1.123>

MECHANISM OF ANTIHELMINTHIC RESISTANCE: SOLUTION OF THE PROBLEM

Nadezhda A. Gavrilova^{1✉}

¹St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russian Federation

¹Dr. of Veterinary Sciences, Professor, email:nadezhda.gavrilova65@mail.ru, orcid.org/0000-0001-5651-5976

ABSTRACT

The global problem of helminthiasis in animals is exacerbated by the rapid development of parasite resistance to anthelmintics, caused by their widespread and excessive use. This article summarizes scientific data dedicated to studying the causes and mechanisms of anthelmintic resistance in parasites. The results of numerous studies confirm a trend towards increasing resistance of helminths to drug classes such as benzimidazoles, tetrahydropyrimidines, imidazothiazoles, and macrocyclic lactones. The development of helminth resistance to anthelmintic drugs is caused by the activation of cellular mechanisms aimed at drug efflux, its metabolism, as well as the modification or reduced accessibility of molecular targets. These processes lead to a decrease in drug efficacy or a weakening of its therapeutic effect. The relationship between these changes and the level of resistance varies depending on the helminth species. Macrocyclic lactones are compounds that affect specific channels in cells that allow chloride ions to pass through. These ligand-gated channels are a target for the development of new drugs. However, if changes (mutations) occur in the genes responsible for creating these channels, it can lead to treatments becoming ineffective. Furthermore, there are special transporter proteins, such as P-glycoproteins, that actively pump drug molecules out of cells. This reduces the concentration of the drug inside the cell, preventing it from reaching its intended target. The mechanism by which parasites become resistant to benzimidazole anthelmintics is directly linked to changes in the structure of the β -tubulin protein. To effectively counteract the development of this resistance, the primary task is to slow down the spread of genes that contribute to its formation. It is important to implement strategies to slow down the evolution of resistance at the earliest stages. The primary tool for achieving this goal is maintaining a sufficient "refugium" — a proportion of the parasite population that is not exposed to the drug. This approach prevents natural selec-

tion, which favors the survival and reproduction of resistant parasite forms.

Key words: helminths, anthelmintics, resistance mechanism, refugium.

For citation: Gavrilova N.A. Mechanism of anthelmintic resistance: solution of the problem. Legal regulation in veterinary medicine. 2026; 1:123–126. (in Russ) <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2026.1.123>

ВВЕДЕНИЕ

Различные виды паразитических червей – возбудители гельминтозов, являются серьезной угрозой для здоровья животных во всем мире [5, 7, 10, 20]. Основным инструментом борьбы с гельминтозами являются фармацевтические антигельминтные препараты [2, 4]. К сожалению, их широкое и часто избыточное применение спровоцировало значительный и быстрый рост резистентности. Под резистентностью к антигельминтным препаратам понимается наследственная утрата эффективности лекарства в популяции паразитов, которая ранее была к нему чувствительна [2, 4, 13, 19]. Эта проблема устойчивости наблюдается у множества видов паразитов, поражающих почти все виды животных [7, 9, 14, 18].

Эволюция резистентности к антигельминтикам (АР) представляет собой многофакторный процесс, на который оказывают влияние биологические особенности хозяина, генетические характеристики паразита, специфика антигельминтного препарата и режим его применения, а также условия содержания животных и климатические параметры [4, 8, 11, 12]. Вследствие этого, разработка стратегий контроля и превентивных мер может быть затруднена и требует индивидуального подхода к каждой системе животноводства [1, 5, 16, 19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовательская база включает научные российских и международных изданий. Применен сравнительный анализ, описательный подход и систематический анализ данных. Данный обзор ставит своей целью всестороннее рассмотрение антигельминтной резистентности у паразитов: причин, механизмов возникновения, способов обнаружения и стратегий, направленных на замедление ее развития.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Антигельминтная резистентность (АГ) характеризуется увеличением доли особей в популяции, проявляющих устойчивость к терапевтическим дозам препарата, по сравнению с исходной, чувствительной популяцией. Данная резистентность является наследуемой и передается от одного поколения паразитов к другому. Устойчивость паразитов к АГ проявляется в трех основных формах: перекрестной, побочной и множественной [2, 4, 13, 16].

Перекрестная резистентность возникает тогда, когда паразит становится невосприимчивым к нескольким химически несвязанным препаратам или препаратам с разными механизмами действия. Побочная резистентность наблюдается, когда устойчивость к одному препарату развивается из-за воздействия другого препарата с похожим механизмом действия. Множественная резистентность – это наиболее сложный тип, при котором паразит устойчив к двум или более препаратам, независимо от того, имеют ли они схожие или различные механизмы действия, и независи-

мо от того, развилась ли эта устойчивость независимо к каждой группе или как следствие побочной резистентности [2, 4, 9].

Многочисленные научные изыскания указывают на возрастание резистентности гельминтов к широко применяемым классам антигельминтных средств, включая бензимидазолы, тетрагидропиримидины, имидазотиазолы и макроциклические лактоны [3, 7, 11, 17]. В популяциях паразитических червей всегда встречаются особи с устойчивостью к антигельминтикам. В отсутствие антигельминтных средств естественный отбор поддерживает низкую частоту аллелей устойчивости. Наличие генов резистентности может снижать конкурентоспособность паразитов в обычных условиях [4, 20]. Непрерывное применение антигельминтных средств создает благоприятные условия для выживания гельминтов, обладающих резистентностью. Это ускоряет их воспроизводство по сравнению с восприимчивыми особями, увеличивая долю резистентных к препаратам червей в общей популяции. В конечном итоге, доля резистентных гельминтов возрастает настолько, что констатируется факт появления или развития антигельминтной устойчивости. При рецессивном характере устойчивости к антигельминтикам у червей, только гомозиготные особи способны выдерживать воздействие стандартной дозы препарата. Гетерозиготные паразиты, в свою очередь, уничтожаются антигельминтным средством. Таким образом, селективное давление, оказываемое антигельминтными препаратами, способствует распространению генов устойчивости в популяции паразитов [20].

Устойчивость к антигельминтным средствам развивается за счет активизации клеточных процессов элиминации, ускорения распада лекарственного препарата, модификации участков связывания препарата, что ведет к ослаблению его действия или снижению функциональных последствий связывания, или уменьшения количества рецепторов препарата из-за снижения их продукции или посредством других механизмов угнетения. Характер связи между перечисленными изменениями и резистентностью варьируется у разных видов гельминтов [2, 4].

Резистентность к препаратам, относящимся к классу макроциклических лактонов, например, ивермектину, называется просто устойчивостью к макроциклическим лактонам [8, 6, 15]. Макроциклические лактоны, как предполагается, действуют на лиганд-управляемых хлоридных каналах, что делает их перспективными мишенями для лечения. Существует гипотеза, что мутации в генах, отвечающих за синтез этих белков, могут быть причиной развития устойчивости. Белковые транспортеры, в частности Р-гликопротеины (Pgps), действуют как механизмы выведения, способствуя перемещению молекул через клеточную мембрану. Такой транспорт понижает

уровень молекул внутри клетки. В результате этого лекарственные препараты не могут достичь своих целевых мест. Ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов, представляют собой еще один неспецифический механизм, наиболее вероятно приводящий к устойчивости к макроциклическим лактонам [11, 16].

Механизм резистентности к бензимидазольным антигельминтикам напрямую связан с модификациями β -тубулина. В частности, устойчивость к бензимидазолу возникает из-за замены фенилаланина на тирозин в β -тубулине изоформа I. Даже единичная аминокислотная мутация в тубулине блокирует связывание бензимидазола с устойчивыми нематодами [17].

Борьба с развитием устойчивости к препаратам требует прежде всего замедления накопления генов, способствующих этой устойчивости. Важно внедрять меры по замедлению эволюции устойчивости на самых ранних этапах, до того, как появля-

ются клинические признаки снижения эффективности лечения. Ключевым инструментом для этого является поддержание достаточного «рефугиума» – доли популяции паразитов, не подвергавшейся воздействию препарата. Это предотвращает естественный отбор в пользу устойчивых форм. Устойчивость к антигельминтикам, будучи наследственной, после возникновения не исчезает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение основ устойчивости к лекарствам позволяет точнее оценивать темпы развития резистентности, а также служит способом изучения биологических особенностей паразитов и перспективных целей для терапии.

Рефугиумы играют решающую роль, сохраняя неинфицированных особей, которые, размножаясь, уменьшают устойчивых паразитов, выживших после лечения. Таким образом, увеличение размера рефугиума напрямую замедляет темпы развития устойчивости.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Баранова М.В., Панова О.А. Период повторного появления яиц нематод после проведенной антигельминтной терапии у лошадей на территории Московской области. Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2022;23:62-67. DOI 10.31016/978-5-6046256-9-9.2022.23.62-67
2. Беспалова Н.С., Фатеев С.В. Проблема резистентности гельминтов к противопаразитарным препаратам в скотоводстве. Наука и Образование. 2021;4(2). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://opusmgau.ru/index.php/sec/article/view/3404> (дата обращения (25.03.2026))
3. Забровская А.В., Белова Л.М., Гаврилова Н.А. Устойчивость гельминтов к антигельминтикам: механизм, методы детекции, способы предотвращения резистентности. Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2023;2(58):42-48. DOI 10.24412/2074-5036-2023-2-42-48
4. Калинин Т.Б., Гайнутдинов М.Х., Шагидуллин Р.Р. Устойчивость к антигельминтным препаратам: проблема и пути ее решения. Ветеринарный врач. 2018;5:36-41.
5. Панова О.А., Архипов И.А., Баранова М.В., Хрусталева А.В. Проблема антигельминтной резистентности в коневодстве. Российский паразитологический журнал. 2022;16(2):230-242. doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-230-242
6. Рославцева С.А. Механизмы действия инсектоакарицидов. Сообщение 1. Хлорорганические соединения (ДДТ, ГХЦГ), авермектины, фенилпиразолы, карбазаты, фосфорорганические соединения, карбаматы. Пест-Менеджмент. 2013;3(87):29-33.
7. Арисов М.В., Панова О.А., Баранова М.В. и др. Риск развития резистентности к антигельминтным препаратам у стронгилид лошадей Московской области. Ветеринария. 2022;5:39-44. DOI 10.30896/0042-4846.2022.25.5.39-44.
8. Baranova M.V., Panova O.A., Polukhina D.N., Panova D.S. Reduction of the nematode egg-reappearance period in horses after anthelmintic therapy. Veterinary World. 2022;15(6):1530-1534. doi: 10.14202/vetworld.2022.1530-1534
9. Balk J.D., Mitchell N.D., Hughes J., Nauto P.S., Rossi J., Ramirez-Barrois R. Multiple anthelmintic drug resistant Ancylostoma caninum in foxhounds. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance. 2023;22:102-104
10. Batista C.L., Cabeças R., Araújo-Paredes C., Pereira M.A., Mateus T.L. Smells Like Anthelmintic Resistance—Gastrointestinal Prevalence, Burden and Diversity in Dogs from Portugal. Pathogens. 2024;13:799. doi.org/10.3390/pathogens13090799
11. Bourguinat C., Keller K., Bhan A., Peregrine A., Geary T., Prichard R. Macrocyclic lactone resistance in Dirofilaria immitis. Veterinary Parasitology. 2011;181:388-392. DOI <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.04.012>
12. Castro R.D.J., Hoeell S.B., Schaefer J.J., Avramanko R.W., Gilleard J.S., Kaplan R.M. Multiple drug resistance in the canine hookworm Ancylostoma caninum: an emerging threat? Parasites and Vectors. 2019;12: 576. doi.org/10.1186/s13071-019-3828-6
13. Nipane S.F., Mishra B. Anthelmintic resistance – a current challenge for practitioners. Vet World. 2008;1 (9):281.
14. Bayak B.H.B., Lenen C.R., Rocha R.A. Anthelmintic resistance in cattle: a systematic review and meta-analysis. Livest Sci. 2018; 217:127-135. doi: 10.1016/j.livsci.2018.09.022
15. Kotze A., Hunt W., Skutse P., von Samson-Himmelstjerna G., Martin R.J. Recent advances in approaches to detect anthelmintic resistance markers and describe drug/receptor interactions. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2014;4(3):164-18. doi: 10.1016/j.ijpddr.2014.07.007
16. Baranova M.V., Panova O.A., Polukhina D.N., Panova D.S. Reduction of the nematode egg reappearance period in horses after anthelmintic therapy. Veterinary World. 2022;15(6): 1530-1534. DOI 10.14202/vetworld.2022.1530-1534
17. Shayan P., Eslami A., Borji H. An innovative PCR-RFLP method using restriction sites for the detection of benzimidazole resistance in Teladorsagia circumcincta. Parasitol Res. 2007;100 (5):1063-1068. doi: 10.1007/s00436-006-0357-y
18. Sarai S., Stephen R., Kopp M. et al. Levamisole selective pressure on Haemonchus contortus larval stages over nine generations leads to drug resistance and changes in target gene expression specific only to early larval stages. Vet Parasitol. – 2015; 2 11:45-53.
19. Hiller C.F. Anthelmintic resistance. A review of the situation in Nordic countries. Acta Vet Scand. 2010; 52 (Suppl 1): S24. doi: 10.1186/1751-0147-52-S1-S24
20. Wolstenholme A.J., Martin R.J. Anthelmintics - From Discovery to Resistance III (Indian Rocks Beach, FL, 2018). Int. J. Parasitol Drugs Drug Resist. 2018;8 (3):494-495. doi: 10.1016/j.ijpddr.2018.11.002

REFERENCES

1. Baranova M.V., Panova O.A. The period of re-emergence of nematode eggs after anthelmintic therapy in horses in the Moscow region. *Theory and Practice of Parasitic Disease Control*. 2022; 23: 62-67. (in Russ) DOI 10.31016/978-5-6046256-9-9.2022.23.62-67
2. Bespalova N.S., Fateev S.V. The problem of helminth resistance to antiparasitic drugs in cattle breeding. *Science and Education*. 2021; 4(2). [Electronic resource]. Access mode: <https://opusmgau.ru/index.php/see/article/view/3404> (date accessed (25.03.2026) (in Russ)
3. Zabrovskaya AV, Belova LM, Gavrilova NA. Helminth resistance to anthelmintics: mechanism, detection methods, methods of resistance prevention. *Current issues in veterinary biology*. 2023; 2 (58): 42-48. (in Russ) DOI 10.24412/2074-5036-2023-2-42-48
4. Kalinnikova TB, Gainutdinov MH, Shagidullin RR. Resistance to anthelmintic drugs: the problem and ways to solve it. *Veterinarian*. 2018; 5: 36-41. (in Russ)
5. Panova OA, Arkhipov IA, Baranova M.V., Khrustalev A.V. The Problem of Anthelmintic Resistance in Horse Breeding. *Russian Journal of Parasitology*. 2022;16(2):230-242. (in Russ) doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-230-242
6. Roslavtseva S.A. Mechanisms of Action of Insectoacaricides. Report 1. Organochlorine Compounds (DDT, HCH), Avermectins, Phenylpyrazoles, Carbazates, Organophosphorus Compounds, Carbamates. *Pest Management*. 2013;3(87):29-33. (in Russ)
7. Arisov M.V., Panova O.A., Baranova M.V. et al. Risk of Developing Resistance to Anthelmintic Drugs in Equine Strongylidae in Moscow Region. *Veterinary Science*. 2022;5:39-44. (in Russ) DOI 10.30896/0042-4846.2022.25.5.39-44.
8. Baranova M.V., Panova O.A., Polukhina D.N., Panova D.S. Reduction of the nematode egg-reappearance period in horses after anthelmintic therapy. *Veterinary World*. 2022;15(6):1530-1534. doi: 10.14202/vetworld.2022.1530-1534
9. Balk J.D., Mitchell N.D., Hughes J., Nauto P.S., Rossi J., Ramirez-Barrois R. Multiple anthelmintic drug resistant *Ancylostoma caninum* in foxhounds. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 2023;22:102-104
10. Batista C.L., Cabeças R., Araújo-Paredes C., Pereira M.A., Mateus T.L. Smells Like Anthelmintic Resistance—Gastrointestinal Prevalence, Burden and Diversity in Dogs from Portugal. *Pathogens*. 2024;13:799. doi.org/10.3390/pathogens13090799
11. Bourguinat C., Keller K., Bhan A., Peregrine A., Geary T., Prichard R. Macrocyclic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*. *Veterinary Parasitology*. 2011;181:388-392. DOI <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.04.012>
12. Castro R.D.J., Hoeell S.B., Schaefer J.J., Avramanko R.W., Gilleard J.S., Kaplan R.M. Multiple drug resistance in the canine hookworm *Ancylostoma caninum*: an emerging threat? *Parasites and Vectors*. 2019;12: 576. doi.org/10.1186/s13071-019-3828-6
13. Nipane S.F., Mishra B. Anthelmintic resistance – a current challenge for practitioners. *Vet World*. 2008;1 (9):281.
14. Bayak B.H.B., Lenen C.R., Rocha R.A. Anthelmintic resistance in cattle: a systematic review and meta-analysis. *Livest Sci*. 2018; 217:127-135. doi: 10.1016/j.livsci.2018.09.022
15. Kotze A., Hunt W., Skutse P., von Samson-Himmelstjerna G., Martin R.J. Recent advances in approaches to detect anthelmintic resistance markers and describe drug/receptor interactions. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2014;4(3):164-18. doi: 10.1016/j.ijpddr.2014.07.007
16. Baranova M.V., Panova O.A., Polukhina D.N., Panova D.S. Reduction of the nematode egg reappearance period in horses after anthelmintic therapy. *Veterinary World*. 2022;15(6): 1530-1534. DOI 10.14202/vetworld.2022.1530-1534
17. Shayan P., Eslami A., Borji H. An innovative PCR-RFLP method using restriction sites for the detection of benzimidazole resistance in *Teladorsagia circumcincta*. *Parasitol Res*. 2007;100 (5):1063-1068. doi: 10.1007/s00436-006-0357-y
18. Sarai S., Stephen R., Kopp M. et al. Levamisole selective pressure on *Haemonchus contortus* larval stages over nine generations leads to drug resistance and changes in target gene expression specific only to early larval stages. *Vet Parasitol*. – 2015; 2 11:45-53.
19. Hiller C.F. Anthelmintic resistance. A review of the situation in Nordic countries. *Acta Vet Scand*. 2010; 52 (Suppl 1): S24. doi: 10.1186/1751-0147-52-S1-S24
20. Wolstenholme A.J., Martin R.J. Anthelmintics - From Discovery to Resistance III (Indian Rocks Beach, FL, 2018). *Int. J. Parasitol Drugs Drug Resist*. 2018;8 (3):494-495. doi: 10.1016/j.ijpddr.2018.11.002

Поступила в редакцию / Received: 10.02.2026

Поступила после рецензирования / Revised: 30.03.2026

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2026